



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ & ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΘΕΜΑ:**

# **ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΠΡΟΗΓΜΕΝΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

*(State-of-the-art Medical Devices for Diagnosis)*

**ΠΕΤΡΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ,  
ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ,  
02109008**



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΔΙΑΓΝΩΣΗ</b>	5
1.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	5
1.2 ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΟΡΙΣΜΟΣ	5
1.3 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	5
1.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	6
1.5 ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	6
1.6 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΠΡΟΤΥΠΩΝ	7
1.7 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	7
1.8 ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ	7
1.9 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΓΝΩΜΗ ΚΑΙ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ	7
1.10 ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	8
1.11 ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	11
1.12 ΧΡΟΝΙΚΗ ΥΣΤΕΡΗΣΗ (LAG TIME)	11
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΓΝΩΣΗ</b>	12
2.1 ΓΕΝΙΚΑ	12
2.2 ΟΡΙΣΜΟΙ	12
2.2.1 Νομικό Πλαίσιο ΕΕ και ορισμοί	12
2.2.2 Ορισμός στις ΗΠΑ από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (USFDA)	13
2.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	14
2.3.1 Ηνωμένες Πολιτείες	14
2.3.1.a Κατηγορία I: Γενικοί έλεγχοι	14
2.3.1.b Κατηγορία II: Γενικοί έλεγχοι με ειδικούς μηχανισμούς ελέγχου	15
2.3.1.c Κατηγορία III: Γενικοί έλεγχοι και πριν την εμπορική διάθεση έγκριση	15
2.3.2 ΕΕ και Οργανισμός Ελεύθερων Συναλλαγών Ευρωπαϊκής Ζώνης	15
2.4 ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΘΕΜΑΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ	14
2.5 ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ	14
2.6 ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΘΑΡΙΟΤΗΤΑΣ	14
2.7 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ	14
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΗ “SHUNT CHECK”</b>	20
3.1 ΓΕΝΙΚΑ	20
3.2 SHUNT CHECK III	22
3.3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ SHUNT CHECK	22
3.3.1 Αποτελέσματα της Μελέτης του Πολυ-Κέντρου Παιδιατρικής ‘13-‘14	22
3.4 ΠΙΘΑΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ SHUNT CHECK	23
3.5 ΕΤΑΙΡΕΙΑ NEURODX DEVELOPMENT	24
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (f-MRI)</b>	25
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
4.2 ΓΕΝΙΚΑ	26
4.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	27
4.4 BOLD - ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ	28

4.5	ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ .....	29
4.6	ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ .....	30
4.7	ΚΙΝΔΥΝΟΙ .....	31
4.8	ΣΥΝΟΨΗ: ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ & ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΘΟΔΟΥ .....	32
4.9	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ .....	32
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΑΤΑΠΟΣΙΜΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ.....</b>		<b>35</b>
5.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	34
5.2	ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΚΑΨΟΥΛΑΣ.....	34
5.3	ΜΕΡΗ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΚΑΨΟΥΛΑΣ .....	36
5.3.1	ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΘΕΣΗΣ.....	37
5.3.2	ΤΗΛΕΜΕΤΡΙΑ.....	37
5.3.3	ΟΡΑΣΗ-ΕΙΚΟΝΑ.....	37
5.4	ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ.....	38
5.5	ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗΣ.. .....	39
5.5.1	Εσωτερικά.....	39
5.5.2	Εξωτερικά.....	39
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΤΑΧΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΕΝΙΣΧΥΣΗ-ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ .....</b>		<b>41</b>
6.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	41
6.2	ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	42
6.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	42
6.4	ΨΕΥΔΑΡΘΡΩΣΗ ΕΠΙΦΥΣΗΣ.....	14
6.5	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΣΤΩΝ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΩΜΟΥ.....	14
6.6	ΜΗΡΙΑΙΑ ΤΡΟΧΙΛΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ.. .....	44
6.7	ΔΙΑΦΟΡΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ.. .....	45
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ &amp; ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ .....</b>		<b>56</b>
7.1	ΓΕΝΙΚΑ-ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ.....	46
7.2	ΝΑΝΟΕΡΓΑΛΕΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	46
7.3	«CANTILEVERS» ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....	47
7.4	ΚΒΑΝΤΙΚΕΣ ΤΕΛΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....	49
7.5	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.. .....	50
7.6	ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ NIRF ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ QDs.....	50
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΟΣ .....</b>		<b>51</b>
8.1	MirOculus – ΑΝΑΛΥΣΗ micro-RNA .....	51
8.2	ΚΑΛΟΣ «ΜΕΓΑΛΟΣ ΑΔΕΛΦΟΣ» ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΣ .....	52
8.3	ΠΝΕΥΜΟ – ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΙΝΗΤΟ .....	14
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΓΟΡΑΣ &amp; ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ .....</b>		<b>55</b>
9.1	ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ .....	54
9.2	ΘΕΜΑΤΑ – ΚΛΕΙΔΙΑ ΤΗΣ ΑΓΟΡΑΣ.....	55
9.3	ΤΑΣΕΙΣ ΑΓΟΡΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ-ΜΑΚΡΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	

ΜΙΑΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ.....	56
9.4 ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ & MARKET PLAYERS.....	58
9.5 ΕΠΕΝΔΥΣΕΙΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ - VCs .....	59
9.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	60

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

### **1.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

Η ιστορία της ιατρικής διάγνωσης άρχισε σε σοβαρό επίπεδο από τις ημέρες του Ιμχοτέπ στην αρχαία Αίγυπτο και του Ιπποκράτη στην αρχαία Ελλάδα. Στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική, υπάρχουν τέσσερις διαγνωστικές μέθοδοι: επιθεώρηση, ακρόαση-όσφρηση, ανάκριση(ερωτ-απαντήσεις) και ψηλάφηση. Σε ένα βαβυλωνιακό ιατρικό βιβλίο, το Εγχειρίδιο Διάγνωσης γραμμένο από Esagil-kin-apli (1069-1046 π.Χ.), εισήχθησαν η χρήση του εμπειρισμού, της λογικής και του ορθολογισμού στη διάγνωση μιας ασθένειας ή νόσου. Το βιβλίο έκανε χρήση λογικών κανόνων σε συνδυασμό με παρατηρούμενα συμπτώματα στο σώμα ενός ασθενούς μέσω διάγνωσης και πρόγνωσης. Ο Esagil-kin-apli περιέγραψε τα συμπτώματα για πολλές ποικιλίες της επιληψίας και των ασθενειών που σχετίζονται μαζί με τη διάγνωση και την πρόγνωση της.

### **1.2 ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΟΡΙΣΜΟΣ**

Η ιατρική διάγνωση ή η ίδια η διαδικασία της διάγνωσης είναι μια γνωστική διαδικασία. Ο κλινικός ιατρός χρησιμοποιεί διάφορες πηγές δεδομένων και βάζει τα κομμάτια του παζλ μαζί για να κάνουν μια διαγνωστική εντύπωση. Η αρχική διαγνωστική εντύπωση μπορεί να είναι ένας ευρύς όρος που περιγράφει μια κατηγορία ασθενειών, αντί μιας συγκεκριμένης ασθένειας ή κατάστασης. Μετά την αρχική διαγνωστική εντύπωση, ο γιατρός λαμβάνει συνέχεια δοκιμές και διαδικασίες για να πάρει περισσότερα στοιχεία για να υποστηρίξει ή να απορρίψει την αρχική διάγνωση και να προσπαθήσει να συγκλίνει σε ένα πιο συγκεκριμένο επίπεδο. Διαγνωστικές διαδικασίες είναι τα ειδικά εργαλεία που οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν για να περιορίσουν τις πιθανές διαγνώσεις.

### **1.3 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

Μια διάγνωση, με την έννοια της διαγνωστικής διαδικασίας, μπορεί να θεωρηθεί ως μια προσπάθεια κατηγοριοποίησης της κατάστασης ενός ατόμου σε ξεχωριστές και διακριτές κατηγορίες που επιτρέπουν ιατρικές αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία και την πρόγνωση που πρέπει να γίνουν. Συνεπώς, μία διαγνωστική άποψη συχνά περιγράφεται από την πλευρά της ασθένειας ή άλλης κατάστασης, αλλά στην περίπτωση μιας ληθασμένης διάγνωσης, η πραγματική ασθένεια του ατόμου ή κατάσταση δεν είναι η ίδια όπως διαγνώστηκε.

Μια διαγνωστική διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί από διάφορους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, όπως έναν γιατρό, έναν φυσιοθεραπευτή, έναν οφθαλμίατρο, έναν επιστήμονα της υγειονομικής περίθαλψης, έναν οδοντίατρο, έναν ποδίατρο, μία νοσοκόμα, ή έναν βοηθό γιατρού.

Μία διαγνωστική διαδικασία (καθώς και η γνώμη που τη συνοδεύει) δεν συνεπάγεται αναγκαστικά διαλεύκανση της αιτιολογίας των ασθενειών ή καταστάσεων του ενδιαφερόμενου, δηλαδή, εύρεση του λόγου που προκάλεσε τη νόσο ή κατάσταση. Μια τέτοια αξιολόγηση μπορεί να είναι χρήσιμη για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας, να διευκρινίσει περαιτέρω την πρόγνωση ή την πρόληψη της εμφάνισης της νόσου ή της κατάστασης στο μέλλον.

#### **1.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

Ωστόσο, η διάγνωση μπορεί να πάρει πολλές μορφές. Θα μπορούσε να είναι ένα θέμα ονομασίας της νόσου, αλλοίωσης, δυσλειτουργίας ή αναπηρίας. Θα μπορούσε να είναι μια διαχείριση-ονοματοδοσίας ή πρόγνωση-ονομασίας άσκηση. Μπορεί να υποδηλώνει είτε βαθμό ανωμαλίας ή το είδος της ανωμαλίας σε μια κατηγορία. Εξαρτάται από μη-ιατρικούς παράγοντες, όπως τη δύναμη, την ηθική και τα οικονομικά κίνητρα για τον ασθενή ή το γιατρό. Μπορεί να είναι μια σύντομη σύνοψη ή μια εκτεταμένη σύνθεση, ακόμη και με τη μορφή μιας ιστορίας ή μεταφοράς. Μπορεί να έχει τη μορφή ενός μέσου επικοινωνίας, όπως έναν κώδικα υπολογιστή, μέσω του οποίου θα ενεργοποιείται η πληρωμή, η συνταγογράφηση, η κοινοποίηση, η πληροφόρηση ή συμβουλή. Είναι γενικά αβέβαιη και προσωρινή.

#### **1.5 ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

Το πρώτο βήμα είναι να εντοπιστεί μια ιατρική ένδειξη για την εκτέλεση μιας διαδικασίας διάγνωσης. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν:

- Ανίχνευση οποιασδήποτε απόκλισης από αυτό που θεωρείται φυσιολογικό, όπως μπορεί να περιγραφεί από την άποψη, για παράδειγμα, της ανατομίας (δομή του ανθρώπινου σώματος), φυσιολογίας (πώς λειτουργεί το σώμα), παθολογίας (τι λάθος μπορεί να γίνει με την ανατομία και τη φυσιολογία), ψυχολογίας (σκέψη και συμπεριφορά) και ανθρώπινης ομοιόστασης (αφορά τους μηχανισμούς για να κρατηθούν τα συστήματα του σώματος σε ισορροπία). Γνώση του τι είναι φυσιολογικό και μετρούμενο στην τρέχουσα κατάσταση ενός ασθενούς από τους εν λόγω κανόνες μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό και το μέγεθος της απόκλισης του ασθενούς από την ομοιοστασία, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να βοηθήσει στην ποσοτικοποίηση της ένδειξης για περαιτέρω διαγνωστική επεξεργασία.
- Μια ενόχληση, αίσθηση που εκφράζεται από τον ασθενή
- Το γεγονός ότι ένας ασθενής έχει ζητήσει έναν ιατρό μπορεί να αποτελεί ένδειξη για την εκτέλεση μιας διαδικασίας διάγνωσης. Ως εκ τούτου, για παράδειγμα, η επίσκεψη ενός γιατρού μπορεί να οδηγήσει στην εκτέλεση μιας διαγνωστικής διαδικασίας. Για παράδειγμα, βλέποντας το βάδισμα του ασθενούς από την αίθουσα αναμονής προς το γραφείο του γιατρού προτού ακόμη να αρχίσει να υποβάλει τυχόν παράπονα.

Ακόμη και κατά τη διάρκεια μιας ήδη εν εξελίξει διαδικασίας διάγνωσης, μπορεί να υπάρχει μια ένδειξη για να εκτελέσει μια άλλη, ξεχωριστή, διαγνωστική διαδικασία για μια άλλη, ενδεχομένως ταυτόχρονη, ασθένεια ή πάθηση. Αυτό μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα μια τυχαίας εύρεσης ενός σημείου που δεν σχετιζόταν με την παράμετρο ενδιαφέροντος. Κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί σε λεπτομερείς δοκιμές, όπως ακτινολογικές εξετάσεις, μαγνητική τομογραφία ή εξέταση αίματος.

## **1.6 ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΠΡΟΤΥΠΩΝ**

Σε μία μέθοδο αναγνώρισης προτύπων ο πάροχος χρησιμοποιεί την εμπειρία του για να αναγνωρίσει ένα πρότυπο κλινικών χαρακτηριστικών. Βασίζεται κυρίως σε ορισμένα συμπτώματα ή ενδείξεις που σχετίζονται με ορισμένες ασθένειες ή παθήσεις, χωρίς να περιλαμβάνει αναγκαστικά την επεξεργασία των συμπερασμάτων που εμφανίζεται σε μια διαφορετική διάγνωση.

Αυτή μπορεί να είναι η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου οι ασθένειες είναι «προφανείς», ή η εμπειρία του γιατρού μπορεί να τον καταστήσει ικανό να αναγνωρίζει την κατάσταση γρήγορα. Θεωρητικά, ένα συγκεκριμένο πρότυπο από ενδείξεις ή συμπτώματα μπορεί να συνδέεται άμεσα με μια συγκεκριμένη θεραπεία, ακόμη και χωρίς την οριστική απόφαση σχετικά με το ποια είναι η πραγματική ασθένεια, αλλά σε έναν τέτοιο συμβιβασμό ελλοχεύει ο κίνδυνος της απώλειας μιας διάγνωσης, η οποία στην πραγματικότητα έχει μια διαφορετική θεραπεία γι' αυτό μπορεί να περιορίζεται σε περιπτώσεις όπου δεν απαιτείται να γίνει κάποια διάγνωση.

## **1.7 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

Ο όρος διαγνωστικά κριτήρια χαρακτηρίζει τον συγκεκριμένο συνδυασμό των ενδείξεων, συμπτωμάτων και αποτελεσμάτων των δοκιμών που ο γιατρός χρησιμοποιεί για να συγκλίνει στη σωστή διάγνωση. Μερικά παραδείγματα κριτηρίων διάγνωσης αποτελούν:

- Τα κριτήρια του Άμστερνταμ για τον κληρονομικό καρκίνο του παχέος εντέρου
- Τα κριτήρια McDonald για τη σκλήρυνση κατά πλάκας
- Τα κριτήρια ACR για συστηματικό ερυθματώδη λύκο
- Τα κριτήρια Centor για στρεπτόκοκο

## **1.8 ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ**

Τα συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων είναι διαδραστικά προγράμματα υπολογιστών που έχουν σχεδιαστεί για να βοηθήσουν τους επαγγελματίες στο χώρο της υγείας με τα καθήκοντα λήψης αποφάσεων. Ο κλινικός ιατρός αλληλεπιδρά με το λογισμικό που χρησιμοποιεί τόσο τη γνώση του ιατρού όσο και το λογισμικό για να καταλήξουν σε μια καλύτερη ανάλυση των δεδομένων των ασθενών, από ότι θα κατέληγαν από μόνοι τους. Τυπικά, το σύστημα κάνει προτάσεις για το γιατρό και εκείνος παίρνει χρήσιμες πληροφορίες αφαιρώντας τις λανθασμένες προτάσεις.

## **1.9 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΓΝΩΜΗ ΚΑΙ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ**

Μόλις επιτευχθεί μια διαγνωστική άποψη, ο γιατρός είναι σε θέση να προτείνει ένα σχέδιο διαχείρισης, το οποίο θα περιλαμβάνει τη θεραπεία, καθώς και τα σχέδια για την παρακολούθηση. Από το σημείο αυτό, μαζί με την αντιμετώπιση της κατάστασης του ασθενούς, ο γιατρός μπορεί να

εκπαιδεύσει τον ασθενή σχετικά με την αιτιολογία, την εξέλιξη, την πρόγνωση, άλλα αποτελέσματα, και πιθανές θεραπείες των παθήσεών του, καθώς και την παροχή συμβουλών για τη διατήρηση της υγείας του.

Ένα σχέδιο θεραπείας που προτείνεται μπορεί να περιλαμβάνει τη θεραπεία και την παρακολούθηση της κατάστασης των ενδείξεων, καθώς και τεστ για την παρακολούθηση της κατάστασης και την πρόοδο της θεραπείας, αν χρειαστεί, συνήθως σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες που παρέχονται από τον ιατρικό τομέα για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης ασθένειας. Σχετικές πληροφορίες που αντλούνται θα πρέπει να προστίθενται στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς.

Η αποτυχία να ανταποκριθεί στις θεραπείες που θα έπρεπε κανονικά να συμβάλουν θετικά στην αποκατάσταση της υγείας του μπορεί να υποδεικνύει την ανάγκη για αναθεώρηση της διάγνωσης.

### **1.10 ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

Οι υποκατηγορίες διάγνωσης παραθέτονται στη συνέχεια:

✓ **Κλινική διάγνωση**

Η διάγνωση γίνεται με βάση των ιατρικών ενδείξεων και συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν από ασθενείς, παρά από διαγνωστικές εξετάσεις.

✓ **Εργαστηριακή διάγνωση**

Η διάγνωση βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε αποτελέσματα εργαστηριακών αναφορών ή τεστ, παρά στη φυσική εξέταση του ασθενούς. Για παράδειγμα, μια σωστή διάγνωση μολυσματικών ασθενειών συνήθως απαιτεί τόσο την εξέταση των ενδείξεων και συμπτωμάτων, καθώς επίσης και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του παθογόνου που εμπλέκεται.

✓ **Ακτινολογική διάγνωση**

Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στα αποτελέσματα από τις μελέτες ιατρικής απεικόνισης. Τα κατάγματα είναι κοινές ακτινολογικές διαγνώσεις.

✓ **Κύρια διάγνωση**

Η μόνη ιατρική διάγνωση που είναι πιο σχετική με το κύριο παράπονο ή ανάγκη για θεραπεία του ασθενούς. Πολλοί ασθενείς έχουν επιπλέον διαγνώσεις.

✓ **Διάγνωση εισαγωγής**

Η διάγνωση δίδεται ως ο λόγος για τον οποίο ο ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο. Αυτή μπορεί να διαφέρει από το πραγματικό πρόβλημα ή από τις διαγνώσεις που καταγράφονται όταν ο ασθενής πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο.



✓ **Διαφορική διάγνωση**

Αποτελεί μια διαδικασία εντοπισμού όλων των πιθανών διαγνώσεων που θα μπορούσαν να συνδέονται με τα σημάδια, συμπτώματα, και ευρήματα του εργαστηρίου, και, στη συνέχεια, αποκλείοντας διαγνώσεις να λαμβάνεται η τελική απόφαση διάγνωσης.

✓ **Διαγνωστικά κριτήρια**

Χαρακτηρίζει το συνδυασμό των ενδείξεων, συμπτωμάτων και αποτελεσμάτων των δοκιμών που χρησιμοποιεί ο γιατρός για να προσδιορίσει τη σωστή διάγνωση. Πρόκειται για πρότυπα-standards, που συνήθως δημοσιεύονται από διεθνείς επιτροπές και έχουν σχεδιαστεί για να προσφέρουν την καλύτερη δυνατή ευαισθησία και ειδικότητα και να σέβονται την παρουσία μιας κατάστασης, μέσω τεχνολογίας αιχμής.

✓ **Προγεννητική διάγνωση**

Πρόκειται για διάγνωση που λαμβάνει χώρα πριν από τη γέννηση

✓ **Διάγνωση του αποκλεισμού**

Μια ιατρική κατάσταση της οποίας η παρουσία δεν μπορεί να προσδιοριστεί με απόλυτη εμπιστοσύνη από εξέταση ή δοκιμές. Η διάγνωση, επομένως, χαρακτηρίζεται από την εξάλειψη όλων των άλλων λογικών πιθανών συμπερασμάτων.

✓ **Διπλή διάγνωση**

Αποτελεί τη διάγνωση δύο σχετικών, αλλά ξεχωριστών, ιατρικών παθήσεων ή συν-νοσηρότητας. Ο όρος αναφέρεται σχεδόν πάντα στη διάγνωση μιας σοβαρής ψυχικής ασθένειας και εξάρτησης από ουσίες.

✓ **Αυτο - διάγνωση**

Ονομάζεται η διάγνωση ή ταυτοποίηση των ιατρικών καταστάσεων στον εαυτό του ασθενούς. Η αυτο - διάγνωση είναι μια πολύ συχνή και συνήθως ακριβής για τις καθημερινές παθήσεις, όπως πονοκεφάλους, κράμπες, και ψείρες.

✓ **Τηλεδιάγνωση**

Ένας τύπος της τηλεϊατρικής που διαγνώσκει έναν ασθενή χωρίς να είναι φυσικά στο ίδιο δωμάτιο με τον ασθενή.

✓ **Νοσηλευτική διάγνωση**

Αντί να εστιάζει στις βιολογικές διεργασίες, μια διάγνωση νοσηλείας προσδιορίζει την αντίδραση των ανθρώπων σε καταστάσεις της ζωής τους, όπως η ετοιμότητα για κάποια αλλαγή ή την προθυμία να δεχθεί βοήθεια.

✓ **Υποβοηθούμενη από Η/Υ διάγνωση**

Παρέχοντας συμπτώματα στον υπολογιστή του δίνεται η δυνατότητα να εντοπίσει το πρόβλημα και να διαγνώσει το χρήστη στο καλύτερο δυνατό βαθμό. Η διάγνωση μέσω Η/Υ αρχίζει με τον

προσδιορισμό του μέρους του σώματος, όπου βρίσκονται τα συμπτώματα. Ο υπολογιστής ανατρέχει σε μια βάση δεδομένων για την αντίστοιχη ασθένεια και παρουσιάζει μια διάγνωση.

✓ **Υπερδιάγνωση**

Υπερδιάγνωση είναι η διάγνωση της « ασθένειας» που ποτέ δεν θα προκαλέσει συμπτώματα ή θάνατο κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς . Είναι ένα πρόβλημα, διότι μετατρέπει τους ανθρώπους σε ασθενείς χωρίς λόγο και μπορεί να οδηγήσει σε οικονομική σπατάλη και θεραπείες που μπορεί να προκαλέσουν πόνο και να βλάψουν περισσότερο. Υπερδιάγνωση συμβαίνει όταν μια ασθένεια έχει διαγνωστεί σωστά, αλλά η διάγνωση είναι άνευ σημασίας . Η σωστή διάγνωση μπορεί να είναι ανούσια επειδή η θεραπεία για την ασθένεια δεν είναι διαθέσιμη , δεν χρειάζεται ή δεν επιθυμείται .

✓ **Wastebasket διάγνωση**

Μια ασαφής, ή ακόμα και εντελώς ψεύτικη, ιατρική ή ψυχιατρική ετικέτα που δίνεται στον ασθενή ή στα ιατρικά αποτελέσματα για ουσιαστικά μη-ιατρικούς λόγους, όπως για να καθησυχαστεί ο ασθενής, παρέχοντας μια επίσημη ακουστική τοποθέτηση, για να κάνει το γιατρό να φαίνεται αποτελεσματικός, ή να λάβει έγκριση για τη θεραπεία. Αυτός ο όρος χρησιμοποιείται επίσης ως μια υποτιμητική ετικέτα για επίδικες, ανεπαρκείς, υπερχρησιμοποιημένες, ή αμφιβόλλου αποδεκτές διαγνώσεις, όπως η φλεγμονή του θύλακα και της άνοιας, ή για την απόρριψη διαγνώσεων που ανέρχονται σε υπερ-ιατροποίηση, όπως η επισήμανση των φυσιολογικών αποκρίσεων σε φυσική πείνα ως αντιδραστική υπογλυκαιμία.

✓ **Αναδρομική διάγνωση**

Η επισήμανση μιας ασθένειας σε μια ιστορική φιγούρα ή σε ένα συγκεκριμένο ιστορικό γεγονός με τη χρήση σύγχρονων γνώσεων, μεθόδων και ταξινομήσεων της νόσου.

➤ **PoC Testing**

Η δοκιμή PoC είναι στην αγορά σήμερα και η αξία της υπολογίζεται περίπου \$11.5 δισεκατομμυρίων ετησίως, με ποσοστιαία αύξηση σε διψήφιο αριθμό και περίπου τρεις φορές πιο γρήγορη από ό,τι το σύνολο της αγοράς IVD( In Vitro Diagnostic). Κύριες εφαρμογές μέχρι σήμερα αναφέρονταν σε εκείνες τις περιοχές όπου οι απαιτήσεις των δοκιμών PoC δεν καλύπτονται καλά από εργαστηριακές δοκιμές, ιδίως για τον έλεγχο του διαβήτη και τη διάγνωση της εγκυμοσύνης.

Τεχνολογίες με αποδεδειγμένη απόδοση στην έρευνα της επιστήμης της ζωής εισέρχονται τώρα στον κλινικό τομέα, κυρίως σε μικρο- και πολύπλοκες δοκιμές. Οι βασικές χημικές, είτε πρόκειται για ανοσολογικές δοκιμασίες ή μοριακής βιολογίας, δεν αποτελούν απωθητικά στοιχεία, αντίθετα είναι η πλατφόρμα διανομής που επιτρέπει την ανάδειξη τη ευκαιρίας να αλλάξει ο τρόπος με τον οποίο υλοποιείται η υγειονομική περίθαλψη.

Οι πλατφόρμες τεχνολογίας έχουν επιρροή σε διάφορους τομείς:

- Πεδίο εφαρμογής της τεχνολογίας: μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ανοσολογικές δοκιμασίες, MDx ή φαρμακογονιδιωματικής, με ποικίλες αναλύσεις από ένα μόνο δείγμα μικρού όγκου
- Πεδίο εφαρμογής κλινικής χρήσης: διαβήτης, καρδιακά, λοιμώξεις και αιματολογικές
- Ταχύτητα αποτελέσματος: άμεση θεραπεία για κρίσιμη, οξεία, χρόνια ασθένεια επιτρέπεται με τη χρήση τους για διάγνωση, έλεγχο και παρακολούθηση
- Πεδίο χρήσης συσκευής: κλινικές του νοσοκομείου, χειρουργεία, μονάδες εντατικής θεραπείας, καθώς και τμήματα επειγόντων περιστατικών και ταυμάτων.

### **1.11 ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Αιτίες και παράγοντες σφαλμάτων στη διάγνωση είναι:

- 1) Η εκδήλωση της νόσου δεν είναι αρκετά αισθητή
- 2) Μια ασθένεια παραλείπεται από την εξέταση
- 3) Δίνεται πάρα πολύ σημασία σε κάποια πτυχή της διάγνωσης
- 4) Η κατάσταση είναι μια σπάνια ασθένεια με συμπτώματα που υποδηλώνουν πολλές άλλες προϋποθέσεις
- 5) Η κατάσταση έχει μια σπάνια παρουσίαση

### **1.12 ΧΡΟΝΙΚΗ ΥΣΤΕΡΗΣΗ (LAG TIME)**

Όταν γίνεται μια ιατρική διάγνωση, μια χρονική υστέρηση είναι μια καθυστέρηση στο χρόνο έως ότου γίνει ένα βήμα προς τη διάγνωση μιας ασθένειας ή πάθησης. Τύποι χρόνου υστέρησης είναι κυρίως:

- Έναρξη-έως-ιατρική συνάντηση χρονική υστέρηση: ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την επίσκεψη σε ένα φορέα παροχής υγειονομικής περίθαλψης
- Συνάντηση-έως-διάγνωση χρονική υστέρηση: ο χρόνος από την πρώτη ιατρική συνάντηση μέχρι τη διάγνωση

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ**

### **2.1 ΓΕΝΙΚΑ**

Μια ιατρική συσκευή είναι ένα όργανο, συσκευή, εμφύτευμα, in vitro αντιδραστήριο, ή παρεμφερές αντικείμενο που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία μιας νόσου ή άλλων συνθηκών, και δεν επιτυγχάνει τους σκοπούς της μέσω χημικής δράσης εντός ή επί του σώματος (όπως κάνει ένα φάρμακο). Παρ' ότι τα φάρμακα (που ονομάζονται επίσης φαρμακευτικά προϊόντα) επιτυγχάνουν την κύρια δράση τους με φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση, οι ιατρικές συσκευές λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο, αξιοποιώντας φυσικά, μηχανικά ή θερμικά μέσα. Οι ιατρικές συσκευές διαφέρουν σημαντικά ως προς την πολυπλοκότητα και την εφαρμογή τους. Για παράδειγμα κυμαίνονται από απλές συσκευές όπως γλωσσοπίεστρα, ιατρικά θερμόμετρα, γάντια μιας χρήσης έως προηγμένες συσκευές, όπως υπολογιστές που βοηθούν στην πραγματοποίηση ιατρικών δοκιμών, εμφυτεύματα, και τεχνητά μέλη. Ο σχεδιασμός των ιατρικών συσκευών αποτελεί ένα σημαντικό τμήμα του τομέα της βιοϊατρικής τεχνολογίας. Η παγκόσμια αγορά ιατρικών συσκευών είχε φτάσει περίπου τα \$ 209 δις δολάρια το 2006.

### **2.2 ΟΡΙΣΜΟΙ**

#### ***2.2.1 Νομικό Πλαίσιο ΕΕ και ορισμοί***

Με βάση τη νέα προσέγγιση (New Approach), κανόνες που αφορούν την ασφάλεια και τις επιδόσεις των ιατροτεχνολογικών προϊόντων εναρμονίστηκαν στην ΕΕ στη δεκαετία του 1990. Η νέα προσέγγιση, που ορίζεται σε ένα ψήφισμα του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου του Μαΐου του 1985, αποτελεί ένα καινοτόμο τρόπο για την τεχνική εναρμόνιση. Αποσκοπεί στην άρση των τεχνικών εμποδίων στο εμπόριο των ιατρικών συσκευών και τη συνακόλουθη αβεβαιότητα για τους οικονομικούς φορείς, ώστε να διευκολυνθεί η ελεύθερη κυκλοφορία των εμπορευμάτων στο εσωτερικό της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Ο πυρήνας του νομικού πλαισίου αποτελείται από 3 οδηγίες:

- Οδηγία 90/385/ΕΟΚ σχετικά με τις ενεργά εμφυτεύσιμες ιατρικές συσκευές
- Οδηγία 93/42/ΕΟΚ σχετικά με τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα
- Οδηγία 98/79/ΕΚ όσον αφορά ιατρικές συσκευές για διάγνωση in vitro

Στοχεύουν στη διασφάλιση ενός υψηλού επιπέδου προστασίας της ανθρώπινης υγείας και της ασφάλειας και την καλή λειτουργία της ενιαίας αγοράς. Αυτές οι 3 κύριες οδηγίες έχουν συμπληρωθεί με την πάροδο του χρόνου από πολλές τροποποιήσεις και εφαρμοσμένες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένης και της τελευταίας τεχνικής αναθεώρησης που επέφερε η οδηγία 2007/47 ΕΚ.

Η οδηγία 2007/47/ΕΚ ορίζει μία ιατρική συσκευή σαν(παραφράζοντας): Κάθε όργανο, συσκευή, εξοπλισμός, λογισμικό, υλικό ή άλλο είδος χρησιμοποιούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με τυχόν εξαρτήματα, συμπεριλαμβανομένου και του λογισμικού που προορίζεται από τον κατασκευαστή του να χρησιμοποιείται ειδικά για διάγνωση ή / και θεραπεία και είναι αναγκαίο για την ορθή

εφαρμογή του, που προορίζεται από τον κατασκευαστή να χρησιμοποιείται στον άνθρωπο για σκοπούς:

- ✓ Διάγνωσης, πρόληψης, παρακολούθησης, θεραπείας ή ανακούφισης ασθένειας
- ✓ Διάγνωσης, παρακολούθησης, θεραπείας, ανακούφισης ή επανόρθωσης τραύματος ή αναπηρίας
- ✓ Διερεύνησης, αντικατάστασης ή τροποποίησης της ανατομίας ή μιας φυσιολογικής διαδικασίας
- ✓ Έλεγχος σύλληψης

Αυτό περιλαμβάνει συσκευές που δεν επιτυγχάνουν την κύρια επιδιωκόμενη δράση τους εντός ή επί του ανθρώπινου σώματος με φαρμακολογικά ή ανοσολογικά ή μεταβολικά μέσα, αλλά μπορούν να υποβοηθούνται στη λειτουργία τους από τέτοια μέσα.

Η κυβέρνηση κάθε κράτους μέλους πρέπει να ορίσει μια αρμόδια αρχή που είναι υπεύθυνη για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα. Η αρμόδια αρχή (CA=*competent authority*) είναι ένα όργανο εξουσίας που μπορεί να ενεργεί εξ' ονόματος της κυβέρνησης του κράτους μέλους για να διασφαλίσει ότι η κυβέρνηση του κράτους μέλους μεταφέρει τις απαιτήσεις των οδηγιών για τις ιατροτεχνολογικές συσκευές στο εθνικό δίκαιο και τις εφαρμόζει. Η αρμόδια αρχή είναι υποχρεωμένη να αναφέρει στον υπουργό υγείας του κράτους μέλους, δεν έχει δικαιοδοσία σε οποιοδήποτε άλλο κράτος μέλος, αλλά μπορεί να ανταλλάσσει πληροφορίες, προσπαθώντας να καταλήγουν σε κοινές θέσεις.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, για παράδειγμα, ο Ρυθμιστικός Οργανισμός Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (MHRA=Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ενεργεί ως αρμόδια αρχή. Στην Ιταλία υπάρχει αντίστοιχα το Ministero Salute (Υπουργείο Υγείας). Οι ιατρικές συσκευές δεν πρέπει να συγχέονται με τα φαρμακευτικά προϊόντα. Στην ΕΕ, όλα τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα πρέπει να ταυτίζονται με το σήμα CE.

Τον Σεπτέμβριο του 2012, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή πρότεινε μια νέα νομοθεσία που αποσκοπεί στη βελτίωση της ασφάλειας, της ανιχνευσιμότητας και της διαφάνειας.

### **2.2.2 Ορισμός στις ΗΠΑ από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (USFDA)**

Ιατρικό μηχανήμα, τέχνασμα, εμφύτευμα, in vitro αντιδραστήριο, ή άλλο παρόμοιο ή σχετικό άρθρο, συμπεριλαμβανομένου ενός συστατικού, ή εξάρτημα που είναι:

- Αναγνωρισμένο από το επίσημο Εθνικό Συνταγολόγιο ή τη Φαρμακοποιία Ηνωμένων Πολιτειών ή οποιοδήποτε συμπλήρωμά τους
- Προορίζεται για χρήση στη διάγνωση της νόσου ή άλλες συνθήκες, ή θεραπεία, άμβλυση, πρόληψη των ασθενειών, στον άνθρωπο ή σε άλλα ζώα
- Προορίζεται να επηρεάσει τη δομή ή οποιαδήποτε λειτουργία του σώματος του ανθρώπου ή άλλων ζώων, και δεν πέτυχε κανέναν από τους πρωτογενείς προβλεπόμενους σκοπούς του μέσω χημικής δράσης εντός ή επί του σώματος του ανθρώπου ή σε άλλα ζώα και δεν εξαρτάται από την μεταβολική δράση για την επίτευξη των κύριων επιδιωκόμενων σκοπών του.

Τον Αύγουστο του 2013, η FDA (*Food and Drug Administration*) κυκλοφόρησε πάνω από 20 κανονισμούς με στόχο τη βελτίωση της ασφάλειας των δεδομένων στις ιατρικές συσκευές. (Το

Federal Register Vol 78 No 151 6 του Αυγούστου 2013 σελίδα 47712 αναφέρεται στους αυξανόμενους κινδύνους περιορισμένης ασφάλειας στον κυβερνοχώρο).

## **2.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

Οι ρυθμιστικές αρχές αναγνωρίζουν διαφορετικές κατηγορίες ιατροτεχνολογικών προϊόντων, με βάση την πολυπλοκότητα του σχεδιασμού τους, τα χαρακτηριστικά της χρήσης τους και τη δυναμική τους για ζημιά-βλάβη σε περίπτωση κατάχρησης. Κάθε χώρα ή περιοχή καθορίζει τις κατηγορίες αυτές με διαφορετικούς τρόπους. Οι αρχές αναγνωρίζουν επίσης ότι ορισμένες διατάξεις οι οποίες παρέχονται σε συνδυασμό με φάρμακα, και η ρύθμιση αυτών των συνδυασμένων προϊόντων λαμβάνει υπόψη τον παράγοντα αυτό.

### **2.3.1 Ηνωμένες Πολιτείες**

Σύμφωνα με το «Food, Drug, and Cosmetic Act» (σύνολο νόμων για την ασφάλεια στα τρόφιμα, τα φάρμακα και τα καλλυντικά) η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων αναγνωρίζει τρεις κατηγορίες ιατροτεχνολογικών προϊόντων, με βάση το επίπεδο του ελέγχου που είναι απαραίτητος για την εξασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας. Οι διαδικασίες ταξινόμησης περιγράφονται στον Κώδικα Ομοσπονδιακών Κανονισμών (Code of Federal Regulations), Τίτλος 21, τμήμα 860 (που συνήθως είναι γνωστή ως 21 CFR 860). Η *USFDA* επιτρέπει δύο ρυθμιστικές οδούς που καθορίζουν τη διάθεση στην αγορά των ιατροτεχνολογικών προϊόντων. Η πρώτη, και μακράν η πιο κοινή είναι η αποκαλούμενη 510(k) διαδικασία (το όνομά της από το τμήμα CFR που περιγράφει τη διαδικασία).

Μια νέα ιατρική συσκευή που μπορεί να αποδειχθεί ότι είναι «ουσιαστικά ισοδύναμη» με μια συσκευή ήδη νομίμως υπάρχουσα στην αγορά μπορεί να "εγγριθεί" από το FDA για εμπορία εφόσον πληρούνται οι γενικοί και ειδικοί έλεγχοι, που περιγράφονται παρακάτω. Η συντριπτική πλειοψηφία των νέων ιατρικών συσκευών ( 99 % ) εισέρχονται στην αγορά μέσω αυτής της διαδικασίας. Η οδός 510(k) σπάνια απαιτεί κλινικές δοκιμές. Η δεύτερη ρυθμιστική οδός για τις νέες ιατρικές συσκευές είναι η διαδικασία έγκρισης πριν την εμπορική διάθεση (*Premarket Approval process*), που περιγράφεται παρακάτω, η οποία είναι παρόμοια με την οδό για μια νέα έγκριση φαρμάκου. Τυπικά, κλινικές μελέτες απαιτούνται για την έγκριση αυτής της - πριν την εμπορική διάθεση - οδού.

#### **2.3.1.α Κατηγορία I: Γενικοί έλεγχοι**

Προϊόντα της κατηγορίας αυτής υπόκεινται σε λιγότερο ρυθμιστικό έλεγχο. Προϊόντα της κατηγορίας αυτής υπόκεινται σε «Γενικούς ελέγχους», όπως και τα προϊόντα των Κατηγοριών II και III. Οι γενικοί έλεγχοι περιλαμβάνουν διατάξεις που αφορούν τη νοθεία, λανθασμένο branding, καταχώρηση και εισαγωγή της συσκευής, κοινοποίηση πριν την εμπορική διάθεση, απαγορευμένες συσκευές, κοινοποίηση, συμπεριλαμβανομένης της επισκευής, αντικατάστασης ή επιστροφής, εκθέσεις αποτελεσμάτων και αναφορές, περιορισμένες συσκευές και ορθές παρασκευαστικές πρακτικές. Οι συσκευές της κατηγορίας I δεν έχουν ως στόχο να συμβάλλουν στη στήριξη ή τη διατήρηση της ζωής ή να είναι ουσιαστικά σημαντικές για την πρόληψη των στρεβλώσεων για την ανθρώπινη υγεία, και μπορεί να μην παρουσιάζουν έναν αδικαιολόγητο κίνδυνο ασθένειας ή

τραυματισμού. Οι περισσότερες συσκευές της κατηγορίας I απαλλάσσονται από την κοινοποίηση πριν την εμπορική διάθεση και μερικές εξαιρούνται επίσης από την ρύθμιση σχετικά με τις καλές πρακτικές παραγωγής. Παραδείγματα συσκευών της κατηγορίας I αποτελούν οι ελαστικοί επίδεσμοι, τα γάντια εξέτασης, και τα χειρουργικά εργαλεία χειρός.

#### **2.3.1.b Κατηγορία II: Γενικοί έλεγχοι με ειδικούς μηχανισμούς ελέγχου**

Οι συσκευές Κατηγορίας II είναι εκείνες για τις οποίες οι γενικοί έλεγχοι από μόνοι τους δεν μπορούν να εξασφαλίσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, και οι υπάρχουσες μέθοδοι είναι διαθέσιμες για να παρέχουν τέτοιες εγγυήσεις. Εκτός από τη συμμόρφωση με τους γενικούς ελέγχους, οι συσκευές Κατηγορίας II υπόκεινται επίσης σε ειδικούς ελέγχους. Μερικές συσκευές Κατηγορίας II απαλλάσσονται από την κοινοποίηση πριν την εμπορική διάθεση. Οι ειδικοί αυτοί έλεγχοι μπορεί να περιλαμβάνουν ειδικές απαιτήσεις επισημάνσης, υποχρεωτικά πρότυπα επιδόσεων και επιτήρησης του προϊόντος μετά την εμπορική διάθεση. Οι συσκευές της Κατηγορίας II απαιτείται να ανταποκρίνονται σε ένα υψηλότερο επίπεδο αξιοπιστίας σε σύγκριση με τις συσκευές της Κατηγορίας I, και είναι σχεδιασμένες για να λειτουργούν, όπως υποδεικνύεται, χωρίς να προκαλούν τραυματισμό ή βλάβη στον ασθενή ή το χρήστη. Παραδείγματα συσκευών Κατηγορίας II αποτελούν τα ηλεκτρικά αναπηρικά καροτσάκια-αμαξίδια, οι αντλίες έγχυσης, οι χειρουργικές γάζες και ένα εμφυτεύσιμο σύστημα πομποδέκτη ραδιοσυχνοτήτων για την αναγνώριση των ασθενών και άντληση πληροφοριών για την υγεία του.

#### **2.3.1.c Κατηγορία III: Γενικοί έλεγχοι και πριν την εμπορική διάθεση έγκριση**

Μια συσκευή Κατηγορίας III είναι εκείνη για την οποία υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να εξασφαλίσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μόνο μέσω των γενικών ή ειδικών ελέγχων που επαρκούν για συσκευές Κατηγορίας I ή II. Μια τέτοια συσκευή χρειάζεται, εκτός από τους γενικούς ελέγχους της Κατηγορίας I, έγκριση πριν την εμπορική διάθεση, καθώς και μια επιστημονική επανεξέταση ώστε να εξασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της. Οι συσκευές Κατηγορίας III είναι συνήθως εκείνες που υποστηρίζουν ή συντηρούν την ανθρώπινη ζωή, είναι ιδιαίτερης σημασίας για την πρόληψη από βλάβη της υγείας του ανθρώπου, ή παρουσίαση μιάς δυναμικής, αδικαιολόγητου κινδύνου ασθένειας ή τραυματισμού. Παραδείγματα συσκευών της Κατηγορίας III που απαιτούν σήμερα μια κοινοποίηση πριν την εμπορική τους διάθεση αποτελούν ο εμφυτεύσιμος βηματοδότης, οι γεννήτριες παλμών, οι HIV διαγνωστικές εξετάσεις, οι αυτόματοι εξωτερικοί απινιδωτές, και τα εμφυτεύματα ενδοοστικής.

### **2.3.2 ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΈΝΩΣΗ (ΕΕ) ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΣΥΝΑΛΛΑΓΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (ΕΕΤΑ= EUROPEAN FREE TRADE ASSOCIATION)**

Η κατάταξη των ιατροτεχνολογικών προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση περιγράφεται στο παράρτημα ΙΧ της οδηγίας 93/42/ΕΟΚ του Συμβουλίου. Υπάρχουν βασικά τέσσερις κατηγορίες, που κυμαίνονται από χαμηλό σε υψηλό κίνδυνο.

- Κατηγορία I (συμπεριλαμβανομένων Is & Im)
- Κατηγορία IIa

- Κατηγορία IIb
- Κατηγορία III

Η έγκριση των ιατροτεχνολογικών προϊόντων εγγυάται από μια δήλωση συμμόρφωσης όπως χαρακτηρίζεται (*Declaration of Conformity*). Η δήλωση αυτή εκδίδεται από τον ίδιο τον κατασκευαστή, αλλά για τα προϊόντα που υπάγονται στις Κατηγορίες Is, Im, IIa, IIb και III, θα πρέπει να επαληθεύεται από ένα πιστοποιητικό συμμόρφωσης (*Certificate of Conformity*) που εκδίδεται από κοινοποιημένο-πιστοποιημένο οργανισμό. Ο κοινοποιημένος οργανισμός είναι ένας δημόσιος ή ιδιωτικός οργανισμός που έχει διαπιστευθεί για να επικυρώνει τη συμμόρφωση της συσκευής με την Ευρωπαϊκή Οδηγία. Ιατροτεχνολογικά προϊόντα που αφορούν την κατηγορία I (υπό την προϋπόθεση ότι δεν απαιτούν αποστείρωση ή δεν μετρούν μια λειτουργία) μπορεί να διατίθενται στο εμπόριο αποκλειστικά από αυτο-πιστοποίηση.

Η ευρωπαϊκή κατάταξη εξαρτάται από τους κανόνες που αφορούν τη διάρκεια επαφής της ιατρικής συσκευής με το σώμα, τον επεμβατικό της χαρακτήρα, τη χρήση μιας πηγής ενέργειας, την επίδραση στην κεντρική κυκλοφορία ή το νευρικό σύστημα, τις επιπτώσεις στη διαγνωστική, ή την ενσωμάτωση ενός φαρμάκου. Οι πιστοποιημένες ιατρικές συσκευές πρέπει να φέρουν το σήμα CE στη συσκευασία, εγχειρίδια, φυλλάδια λειτουργίας κλπ.. Αυτές οι συσκευασίες θα πρέπει επίσης να διαθέτουν εναρμονισμένα εικονογράμματα και τυποποιημένα λογότυπα EN για να καταδεικνύουν τα βασικά χαρακτηριστικά, όπως οδηγίες για τη χρήση, την ημερομηνία λήξης, τον κατασκευαστή, την αποστείρωση, τη μη-επαναχρησιμοποίηση κλπ.

## **2.4 ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΘΕΜΑΤΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

Ιατρικές συσκευές όπως βηματοδότες, αντλίες ινσουλίνης, οθόνες χειρουργείου, απινιδωτές, και χειρουργικά εργαλεία, συμπεριλαμβανομένων διεγερτών βαθύ-εγκεφάλου, μπορούν να ενσωματώνουν την ικανότητα να μεταδίδουν πληροφορίες ζωτικής σημασίας για την υγεία από το σώμα ενός ασθενούς στο ιατρικό προσωπικό. Μερικές από αυτές τις συσκευές μπορούν να ελέγχονται εξ' αποστάσεως. Το γεγονός αυτό προκάλεσε την ανησυχία για ζητήματα προστασίας της ιδιωτικής ζωής, την ασφάλεια γύρω από το ανθρώπινο λάθος και τις τεχνικές δυσλειτουργίες που ενδέχεται να εμφανιστούν με αυτή την τεχνολογία. Καθώς μόνο λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την ευαισθησία των ιατρικών συσκευών στο «hacking», υπάρχει σημαντικός κίνδυνος. Το 2008, οι επιστήμονες πληροφορικής απέδειξαν ότι τους βηματοδότες και τους απινιδωτές μπορεί να τους «χακάρει» κάποιος ασύρματα μέσω ενός ραδιοφώνου, μιας κεραίας και ενός προσωπικού ηλεκτρονικού υπολογιστή. Οι ερευνητές έδειξαν ότι θα μπορούσε κάποιος να κλείσει έναν απινιδωτή καρδιάς ή έναν βηματοδότη ή να τους επαναπρογραμματίσει έτσι ώστε να προκαλέσουν δυνητικά θανατηφόρα πλήγματα ή να ξεμείνουν από μπαταρία.

Ο Jay Radcliff , ένας ερευνητής ασφαλείας που ενδιαφέρεται για την ασφάλεια των ιατροτεχνολογικών προϊόντων, ανησυχεί για την ασφάλεια των συσκευών αυτών. Τις ανησυχίες του τις μοιράστηκε στο συνέδριο ασφαλείας «Black Hat». Ο Radcliff φοβάται ότι οι συσκευές είναι ευάλωτες και διαπίστωσε ότι μια θανατηφόρα επίθεση είναι δυνατή εναντίον εκείνων που διαθέτουν αντλίες ινσουλίνης και μετρητές γλυκόζης. Ορισμένοι κατασκευαστές ιατρικών συσκευών έχουν υποβαθμίσει την απειλή από αυτές τις επιθέσεις και υποστηρίζουν ότι οι επιθέσεις έχουν επιτευχθεί από ειδικευμένους ερευνητές ασφαλείας και είναι απίθανο να συμβεί στον πραγματικό κόσμο. Την ίδια στιγμή, άλλοι κατασκευαστές έχουν ζητήσει τη βοήθεια εμπειρογνομόνων σε θέματα ασφαλείας λογισμικού για να διερευνήσουν την ασφάλεια των συσκευών τους.



Πρόσφατα, τον Ιούνιο του 2011, οι ειδικοί ασφαλείας έδειξαν ότι χρησιμοποιώντας άμεσα διαθέσιμο υλικό και ένα εγχειρίδιο, ένας επιστήμονας θα μπορούσε να αξιοποιήσει τόσο τις πληροφορίες που παρέχονται από ένα ασύρματο σύστημα μιας αντλία ινσουλίνης όσο κι από ένα μόνιτορ γλυκόζης. Με έναν κωδικό πρόσβασης PIN της συσκευής, ο επιστήμονας θα μπορούσε ασύρματα να ελέγχει τη δοσολογία της ινσουλίνης. Ο Anand Raghunathan, ένας ερευνητής σε αυτή τη μελέτη, εξηγεί ότι τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα γίνονται όλο και μικρότερα και ελαφρύτερα, έτσι ώστε να μπορούν εύκολα να φορεθούν.

Το μειονέκτημα είναι ότι τα πρόσθετα εξαρτήματα-χαρακτηριστικά ασφαλείας θα βάλουν μια επιπλέον επιβάρυνση στην μπαταρία και το μέγεθος και θα οδηγήσουν στην αύξηση των τιμών. Ο Δρ William Maisel προσφέρει μερικές σκέψεις σχετικά με τα κίνητρα τού να υπάρξει συμμετοχή σε αυτή τη δραστηριότητα. Κίνητρο για να κάνουν αυτό το «hacking» θα μπορούσε να περιλαμβάνει η απόκτηση των ιδιωτικών πληροφοριών για οικονομικό κέρδος ή ανταγωνιστικό πλεονέκτημα, ζημία στη φήμη του κατασκευαστή της συσκευής, σαμποτάζ, πρόθεση να προκαλέσουν οικονομική ή προσωπική βλάβη ή απλά ικανοποίηση για τον εισβολέα.

Οι ερευνητές προτείνουν μερικές εγγυήσεις. Για παράδειγμα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κυλιόμενοι κωδικοί. Μία άλλη λύση είναι η χρήση μιας τεχνολογίας που ονομάζεται «επικοινωνία σώματος-σε συνδυασμό» ( "body-coupled communication" ) που χρησιμοποιεί το ανθρώπινο δέρμα ως οδηγό κύματος για ασύρματη επικοινωνία.

## **2.5 ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ**

Τα πρότυπα ISO για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα καλύπτονται από το ICS 11.100.20 και 11.040.01. Η ποιότητα και η διαχείριση των κινδύνων όσον αφορά τους ρυθμιστικούς σκοπούς συγκαλείται από το πρότυπο ISO 13485 και ISO 14971. Το ISO 13485:2003 ισχύει για όλους τους παρόχους και κατασκευαστές ιατρικών συσκευών, εξαρτημάτων, υπηρεσιών και σύμβασης διανομής ιατροτεχνολογικών προϊόντων. Το πρότυπο είναι η βάση για την κανονιστική συμμόρφωση στις τοπικές αγορές, και στις περισσότερες αγορές εξαγωγής. Περαιτέρω πρότυπα είναι τα IEC 60601-1, για τις ηλεκτρικές συσκευές (τροφοδοτούμενες καθώς και με χρήση μπαταρίας) και IEC 62304 για ιατρικό λογισμικό. Η USFDA δημοσίευσε επίσης μια σειρά από οδηγίες για τη βιομηχανία σχετικά με αυτό το θέμα κατά 21 CFR 820 υποκεφάλαιο H-Medical Devices.

Ξεκινώντας στα τέλη της δεκαετίας του 1980, η FDA αύξησε τη συμμετοχή της στην αναθεώρηση της ανάπτυξης του λογισμικού ιατρικών συσκευών. Το σημαντικό γεγονός για την αλλαγή ήταν μια συσκευή ακτινοθεραπείας (Therac - 25) που παρείχε υπερβολική δόση σε ασθενείς λόγω σφάλματος κωδικοποίησης του λογισμικού. Η FDA εστιάζεται τώρα στην κανονιστική εποπτεία της διαδικασίας ανάπτυξης λογισμικού ιατρικών συσκευών και τις δοκιμές σε επίπεδο συστήματος .

Μια μελέτη του 2011 από τους Δρ Diana Zuckerman και Paul Brown του *Εθνικού Κέντρου Ερευνών για τις Γυναίκες και τις Οικογένειες*, και του Δρ Steven Nissen της *Cleveland Clinic*, που δημοσιεύθηκε στο *Archives of Internal Medicine*, έδειξε ότι οι περισσότερες ιατρικές συσκευές των τελευταίων πέντε ετών ανακλήθηκαν για «σοβαρά προβλήματα υγείας ή θάνατο», ενώ είχαν προηγουμένως εγκριθεί από το FDA χρησιμοποιώντας τη λιγότερο αυστηρή και φθηνότερη, 510(k) διαδικασία. Σε μερικές περιπτώσεις, οι συσκευές είχαν κριθεί τόσο χαμηλού κινδύνου που δεν χρειαζόνταν ρύθμιση από FDA. Από τις 113 συσκευές υπενθυμίζεται, 35 ήταν για θέματα καρδιαγγειακής. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια επαναξιολόγηση των διαδικασιών FDA και μια καλύτερη εποπτεία των συσκευών.

## **2.6 ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΘΑΡΙΟΤΗΤΑΣ**

Η καθαριότητα σε μια ιατρική συσκευή έχει έρθει κάτω από μεγάλη διερεύνηση από το 2000, όταν Sulzer Ορθοπεδική ανακάλεσε αρκετές χιλιάδες μεταλλικά εμφυτεύματα ισχίου που περιείχαν υπολείμματα από την κατασκευή. Με βάση αυτό το γεγονός, η ASTM συνέστησε μια νέα ομάδα εργασίας ( F04.15.17 ) για τις καθιερωμένες μεθόδους δοκιμών, τα έγγραφα καθοδήγησης, και άλλα πρότυπα που θα απευθύνονται στην καθαριότητα των ιατρικών συσκευών. Αυτή η ομάδα εργασίας έχει εκδώσει δύο πρότυπα για τα μόνιμα εμφυτεύματα μέχρι σήμερα :

1. ASTM F2459 : Πρότυπη μέθοδος δοκιμής για την εξαγωγή υπολειμμάτων από μεταλλικά ιατρικά εξαρτήματα και ποσοτικοποίηση μέσω σταθμικής ανάλυσης
2. ASTM F2847: Πρότυπη πρακτική για την υποβολή εκθέσεων και την εκτίμηση των υπολειμμάτων επί «Single Use» εμφυτεύματα

Επιπλέον, η καθαριότητα σε επαναχρησιμοποιήσιμες συσκευές έχει οδηγήσει σε μια σειρά προτύπων, όπως:

1. ASTM E2314 : Πρότυπη μέθοδος δοκιμής για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των διαδικασιών καθαρισμού για επαναχρησιμοποιούμενα Ιατρικά Όργανα, χρησιμοποιώντας μια Μικροβιολογική Μέθοδο
2. ASTM D7225 : Πρότυπος οδηγός για την απόδοση καθαρισμού του αίματος των απορρυπαντικών και Πλυντήρια - απολύμανσης [ 40 ]

Η ομάδα εργασίας ASTM F04.15.17 εργάζεται σε διάφορα νέα πρότυπα που αφορούν το σχεδιασμό εμφυτευμάτων για τον καθαρισμό, την επικύρωση της καθαριότητας, καθώς και συνταγές για τη μέτρηση της απόδοσης καθαρισμού. Επιπλέον, η FDA έχει προχωρήσει στη θέσπιση νέων κατευθυντήριων γραμμών για την επανεπεξεργασία σε ιατροτεχνολογικά προϊόντα μιας χρήσεως, όπως ορθοσκοπικές ξυριστικές μηχανές, ενδοσκόπια, και σωλήνες αναρρόφησης.

Μια σειρά από ειδικευμένα Ερευνητικά Πανεπιστημιακά Ινστιτούτα έχουν θεσπιστεί, όπως το Ιατρικό Κέντρο Συσκευών(MDC) στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα στις ΗΠΑ, το Strathclyde Ινστιτούτο Ιατρικών Συσκευών (SIMD) στο Πανεπιστήμιο του Strathclyde στη Σκωτία και το Ιατροτεχνολογικό Ερευνητικό Ινστιτούτο ( MDRI ) στο Πανεπιστήμιο Flinders στην Αυστραλία.

## **2.7 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

Η κατασκευή προϊόντων-συσκευών Βιοϊατρικής είναι μια μακρά διαδικασία που απαιτεί ισχυρό SOP (πρότυπη διαδικασία λειτουργίας) και κατευθυντήριες οδηγίες για την παραγωγή τους. Σήμερα, με τη βοήθεια των μοντέλων CAD ή λογισμικών μοντελοποίησης, η απαιτούμενη εργασία είναι πολύ πιο γρήγορη, γεγονός που μπορεί να λειτουργήσει και ως εργαλείο στρατηγικού σχεδιασμού παραγωγής, καθώς και εργαλείο μάρκετινγκ (Wong et al., 2013).

Η μη επίτευξη των στόχων του κόστους οδηγεί σε σημαντικές απώλειες έναν οργανισμό. Επιπλέον, με τον παγκόσμιο ανταγωνισμό, το R&D των νέων βιοϊατρικών συσκευών δεν είναι απλά και μόνο μια αναγκαιότητα, είναι επιτακτική ανάγκη για βιοϊατρικές εταιρείες κατασκευής συσκευών. Η υλοποίηση ενός νέου σχεδιασμού μπορεί να είναι πολύ δαπανηρή, ιδίως με το μικρότερο κύκλο

ζωής του προϊόντος. Καθώς η τεχνολογία εξελίσσεται, υπάρχει συνήθως ένα επίπεδο ποιότητας, ασφάλειας και αξιοπιστίας που αυξάνει εκθετικά με το χρόνο.

*Παράδειγμα:* Αρχικά μοντέλα του τεχνητού καρδιακού βηματοδότη ήταν εξωτερικές συσκευές υποστήριξης που μετέδιδαν παλμούς ηλεκτρικής ενέργειας στους μυς της καρδιάς μέσω ηλεκτροδίων που οδηγούνταν στο στήθος. Τα ηλεκτρόδια έρχονταν σε επαφή με την καρδιά άμεσα μέσω του θώρακα, επιτρέποντας στους διεγερμένους παλμούς να περάσουν μέσα από το σώμα. Οι παραλήπτες ένιωθαν αυτή την επίδρασης συνήθως στην είσοδο των ηλεκτροδίων, τα οποία οδήγησαν στην επακόλουθη δοκιμή του πρώτου εσωτερικού βηματοδότη, που αποτελείται ηλεκτρόδια που συνδέονται στο μυοκάρδιο με θωρακοτομή. Μελλοντικές εξελίξεις οδήγησαν στην πηγή ισότοπης δύναμης που θα διαρκέσει για όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενούς.

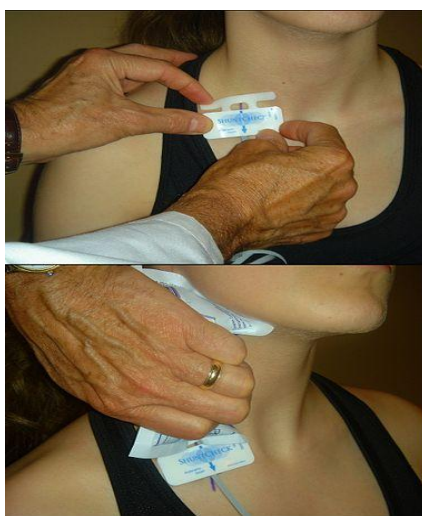
## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΗ “SHUNTCHECK”**

### **3.1 ΓΕΝΙΚΑ**

Το **Shunt-Check** είναι μια μη επεμβατική διαγνωστική ιατρική συσκευή η οποία ανιχνεύει τη ροή στις εγκεφαλικές διακλάδωσεις των υδροκέφαλων ασθενών. Νευροχειρουργοί μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα αποτελέσματα της ροής Shunt-Check μαζί με άλλες διαγνωστικές δοκιμές για την αξιολόγηση της λειτουργίας αναστόμωσης και της δυσλειτουργίας.

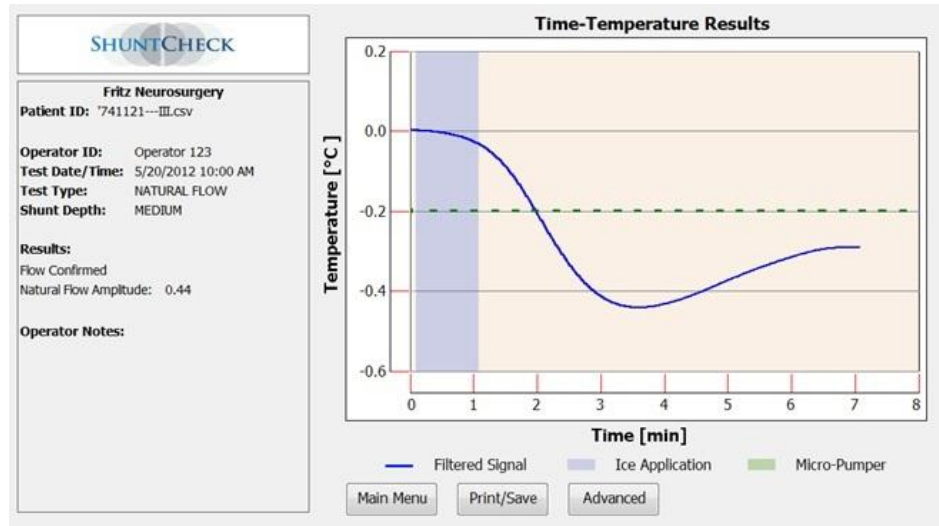
Ο υδροκεφαλισμός είναι μια κατάσταση κατά την οποία το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF=cerebrospinal fluid) συσσωρεύεται στον εγκέφαλο και οδηγεί δυνητικά σε εγκεφαλική βλάβη και θάνατο. Αυτό διορθώνεται με μια διακλάδωση που στραγγίζει την περίσσεια σε CSF από τον εγκέφαλο στην κοιλιακή χώρα. Οι παρακάμψεις αποτυγχάνουν, συνήθως λόγω απόφραξης - μιας απειλητικής για τη ζωή ιατρικής κατάστασης που απαιτεί τη χειρουργική αντικατάσταση της εκτροπής. Τα συμπτώματα της ανεπάρκειας διακλάδωσης είναι μη ειδικά - κεφαλαλγία, ναυτία, λήθαργος – επομένως διαγνωστικές εξετάσεις πρέπει να διεξάγονται για να αποφανθεί ή να αποκλειστεί το ενδεχόμενωχειρουργικής επέμβασης. Οι τρέχουσες μέθοδοι για τη διάγνωση της δυσλειτουργίας της διακλάδωσης, συμπεριλαμβανομένων των CT Scan, MRI, ραδιονουκλιδικές μελέτες, έχουν περιορισμούς και κινδύνους. Αυτοί οι περιορισμοί και οι κίνδυνοι οδήγησαν στην ανάπτυξη του ShuntCheck.

Το **ShuntCheck** χρησιμοποιεί τη θερμική διάλυση για την ανίχνευση της ροής. Ο αισθητήρας ShuntCheck, ένα υψηλής τεχνολογίας θερμόμετρο δέρματος, τοποθετείται πάνω από την διακλάδωση, όπου διασχίζει την κλείδα. Η διακλάδωση, η οποία βρίσκεται ακριβώς κάτω από το δέρμα, ψύχεται με ένα πακέτο πάγου που τοποθετείται «άνωθεν» του αισθητήρα. Αν το «CSF» ρέει διαμέσου της διακλάδωσης, το ψυχθέν ρευστό θα κινηθεί «προς τα κάτω» και ο αισθητήρας ShuntCheck θα ανιχνεύσει μια πτώση της θερμοκρασίας. Ταχύτερη ροή στη διακλάδωση οδηγεί σε μεγαλύτερες μειώσεις θερμοκρασίας. Εάν η διακλάδωση δεν ρέει, το ψυχθέν ρευστό παραμένει ανάντι και δεν παρατηρείται καμία πτώση της θερμοκρασίας.



**Εικόνα 3.1:** Αισθητήρας **ShuntCheck** και τοποθέτηση πάγου

Ο αισθητήρας συνδέεται με ένα laptop ή tablet υπολογιστή που τρέχει το λογισμικό **ShuntCheck**. Ο υπολογιστής αναλύει τα θερμικά δεδομένα, καθορίζει «Flow Confirmed » ή «Flow NOT Confirmed» και παρουσιάζει ένα γράφημα χρόνου-θερμοκρασίας.



**Εικόνα 3.2:** Οθόνη Αποτελεσμάτων του **ShuntCheck**

Με ορισμένες πρώιμες κλινικές δοκιμές του **ShuntCheck** διαπιστώθηκε ότι οι διακλαδώσεις που λειτουργούν ρέουν κατά διαστήματα, πράγμα που σήμαινε ότι η ανάγνωση του ShuntCheck «Flow NOT Confirmed» δεν σημαίνει κατ 'ανάγκη πρόβλημα επικοινωνίας. Αυτή η ανακάλυψη οδήγησε στην ανάπτυξη του **ShuntCheck Micro-Pumper**, μια φορητή συσκευή που δονεί τη βαλβίδα διακλάδωσης, δημιουργώντας μια προσωρινή τεχνητή αύξηση της ροής στις διακλαδώσεις, εκτός από αυτές που έχουν παρεμποδιστεί. Το **Micro-Pumper** επιτρέπει στο **ShuntCheck** να γίνει διάκριση μεταξύ διακλαδώσεων που προσωρινά δεν παρουσιάζουν ροή και διακλαδώσεων που εμποδίζονται.



**Εικόνα 3.3:** **Micro-Pumper**

### 3.2 SHUNTCHECK III

Η τρέχουσα έκδοση του **ShuntCheck** αναπτύχθηκε το 2011-2012 χρηματοδοτείται με επιχορηγήσεις από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και εγκρίθηκε από το USFDA το 2013. Το σύστημα **ShuntCheck** περιλαμβάνει τον αισθητήρα *ShuntCheck*, ένα δείκτης του δέρματος, ένα άμεσο *Cold Pack*, μια Μονάδα Συλλογής Δεδομένων (ένα αναλογικό σε ψηφιακό μετατροπέα που ονομάζεται «DAQ»), έναν υπολογιστή με Windows 7 ή Windows 8 laptop ή τον υπολογιστή tablet τρέχει το λογισμικό *ShuntCheck* και το *Micro-Pumper*. [1]



Εικόνα 3.4: Σύστημα *ShuntCheck*

### 3.3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ SHUNTCHECK

Στο Νοσοκομείο Παιδών της Βοστώνης (*Joseph R. Madsen MD*) «τεστάρανε» το 2008-2009 100 με συμπτώματα και χωρίς παιδιατρικούς ασθενείς με υδροκεφαλισμό, χρησιμοποιώντας μια παλαιότερη έκδοση του *ShuntCheck*. Βασικά συμπεράσματα, που αναφέρονται στην Νευροχειρουργική ήταν:

1. Το τεστ **ShuntCheck** είναι ευαίσθητο και ειδικεύεται στην ανίχνευση της ροής στις διακλαδώσεις.
2. Η αποτυχία να ανιχνεύσει τη ροή δεν συνεπάγεται πρόβλεψη ανάγκης για χειρουργική επέμβαση.

Στο πανεπιστήμιο της Νότιας Φλόριντα το 2008 πραγματοποιήθηκε (*Arthur E. Marlin MD* και *Sarah J Gaskill MD*) έλεγχος μέσω του *ShuntCheck* σε 35 ασυμπτωματικούς παιδιατρικούς ασθενείς, εξάγοντας παρόμοια αποτελέσματα. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην ανάπτυξη του **Micro-Pumper**.

Στο Νοσοκομείο Παιδών της Βοστώνης, πάλι, το 2010-2013 ο Δρ *Madsen* «τεστάρει» 130 με συμπτώματα και χωρίς παιδιατρικούς ασθενείς με υδροκεφαλισμό ώστε να εκτιμηθεί η διαγνωστική ακρίβεια και η κλινική χρησιμότητα της νεότερης έκδοσης του *ShuntCheck*, συμπεριλαμβανομένου του *Micro-Pumper*. Η μελέτη αυτή χρηματοδοτήθηκε από το NIH(= *National Institutes of Health*).

### 3.3.1 Αποτελέσματα της Μελέτης του Πολυ-Κέντρου Παιδιατρικής 2013-2014.

Τα Νοσοκομεία: Νοσοκομείο Παιδών της Βοστώνης, Νοσοκομείο Παιδών της Φιλαδέλφειας, νοσοκομείο Johns Hopkins, Cleveland Clinic, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Παιδών Comer στο Chicago, Νοσοκομείο Παιδών LeBonheur και το Πανεπιστήμιο του Τέξας Χιούστον Memorial Hermann Νοσοκομείο Παιδών προβλέπεται να συνάψουν μια μελέτη αποτελεσμάτων για 400 ασθενείς με συμπτώματα παιδιατρικού υδροκεφαλισμού μέσα στο 2013-2014. Σε αυτή, την από το NIH χρηματοδοτούμενη μελέτη, τα αποτελέσματα του ShuntCheck και τα αποτελέσματα από πρότυπες διαγνωστικές εξετάσεις θα συγκριθούν για την εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων (σύγκριση επιβεβαίωσης απόφραξης μέσω χειρουργικής επέμβασης με μη απόφραξη). Με τη μελέτη αυτή επιδιώκεται να αποδειχθεί ότι:

- ✓ Το ShuntCheck συνεργάζεται με την απεικόνιση. Συγκεκριμένα ότι το ShuntCheck μαζί με την απεικόνιση επιφέρει υψηλότερη απόδοση εξαγωγής συμπερασμάτων σε σύγκριση με τις μεθόδους αποκλειστικής απεικόνισης.
- ✓ Το ShuntCheck είναι συγκρίσιμο με την απεικόνιση στην εύρεση φραγμένων διακλαδώσεων σε περιπτώσεις που ο θεράπων ιατρός κρίνει πιθανό να απαιτείται χειρουργική επέμβαση.

**Μελέτη Sinai Baltimore NPH:** Την περίοδο 2012-2014 ο Michael A. Williams MD πραγματοποίησε μέσω αισθητήρα **ShuntCheck** δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς που υποφέρουν από υδροκεφαλισμό και υποβάλλονται σε τεστ ροής ραδιονουκλιδίων στις διακλαδώσεις. Αυτή η μελέτη, που χρηματοδοτήθηκε από το NIH, επιδιώκει να αποδείξει ότι τα αποτελέσματα του ShuntCheck συμβαδίζουν με αυτά των τεστ με ραδιονουκλίδια.

### 3.4 ΠΙΘΑΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥ SHUNTCHECK

- A. Ένα τεστ για την αξιολόγηση της λειτουργίας των διακλαδώσεων σε ασθενείς με συμπτώματα υδροκεφαλισμού. Τα δεδομένα ροής που αντλούνται μέσω του ShuntCheck, σε συνδυασμό με άλλα διαγνωστικά αποτελέσματα δοκιμών και με την κριτική ικανότητα του γιατρού, μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό ή αποκλεισμό περίπτωσης φραγμένης διακλάδωσης.
- B. Ένα εργαλείο για τον καθορισμό «φυσιολογικών» οδών ροής του CSF σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα. Ο εντοπισμός βασικών γραμμών ροής μπορεί να αυξήσει την αξία των πληροφοριών ροής σε ασθενείς με συμπτώματα.
- C. Ένα εργαλείο για τον εξορθολογισμό της διαδικασίας ρύθμισης της βαλβίδας διακλάδωσης ώστε να ανταποκρίνεται στις ατομικές ανάγκες του καθενός για ροή CSF. Ενώ οι ρυθμίσεις για τις βαλβίδες αυτές σε κάθε ασθενή πρέπει πλέον να καθορίζονται εμπειρικά μετά το πέρας μερικών εβδομάδων, το Shuntcheck μπορεί να φανεί χρήσιμο στη μέτρηση των αλλαγών στη ροή CSF λόγω μεταβολών στη ρύθμιση της βαλβίδας.
- D. Ένα εργαλείο για την αξιολόγηση ενδεχόμενων σημείων υπερ-διαφυγής CSF. Τα δεδομένα της ροής του CSF επιτρέπουν στους νευροχειρουργούς να εντοπίσουν περιόδους και αιτίες

της υψηλής ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού κατά την εξέταση ενδεχόμενων σημείων υπερ-διαφυγής- αποστράγγισης CSF. Αυτά τα δεδομένα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της ροής και συσκευών ελέγχου για να διαπιστωθεί εάν ικανοποιούν τις ανάγκες του ασθενούς.

- Ε. Ένα τεστ μετεγχειρητικής για να επιβεβαιωθεί η λειτουργία της διακλάδωσης. Νοσοκομεία σε αραιοκατοικημένες περιοχές διεξάγουν συχνά μετεγχειρητική αξονική τομογραφία για να επιβεβαιωθεί η λειτουργία της διακλάδωσης πριν από την αποδέσμευση των ασθενών. Τα δεδομένα της ροής του CSF μπορούν να επιβεβαιώσουν τη λειτουργία της διακλάδωσης πιο γρήγορα από ό,τι η αξονική τομογραφία (η οποία απαιτεί χρόνο για σταθεροποίηση).

### 3.5 ΕΤΑΙΡΕΙΑ NEURODX DEVELOPMENT

Η NeuroDx Development είναι ένα πρώιμο στάδιο της εμπορικής εταιρείας ιατρικών συσκευών που ιδρύθηκε το 2008 από τον Fred Fritz (CEO), έναν επιχειρηματία επιστημών γύρω από την ανθρώπινη ζωή, και τον Δρ Marek Swoboda (Επιστημονικό Διευθυντή), έναν μηχανικό βιοαισθητήρων, για την αντιμετώπιση των σημαντικών ανεκπλήρωτων αναγκών στην αγορά που σχετίζεται με τον υδροκεφαλισμό. Η Εταιρεία έχει αναπτύξει δύο τεχνολογίες θερμικής αραίωσης για την αξιολόγηση της λειτουργίας των διακλαδώσεων στους υδροκέφαλους ασθενείς, το ShuntCheck-Micro-Pumper, μια οκτά-λεπτη εξέταση της ροής του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, και τον αισθητήρα ShuntCheck συνεχούς και πραγματικού χρόνου (Continuous Real Time (CRT) ) η οποία χρησιμοποιεί τη θερμική διάλυση για να παρακολουθήσει τις αλλαγές στη ροή της διακλάδωσης σε μεγαλύτερες χρονικές περιόδους. Τα επερχόμενα προϊόντα της εταιρείας περιλαμβάνουν μια εμφυτεύσιμη ενδοκρανιακή συσκευή παρακολούθησης της πίεσης και μια μη επεμβατική οθόνη παρακολούθησης της ενδοκρανιακής πίεσης.



**Εικόνα 3.5 :** Συσκευή ShuntCheck της NeuroDx

Τα αποτελέσματα από τις δοκιμές NeuroDx που υποβλήθηκαν στο FDA (χρησιμοποιώντας ένα ζωικό μοντέλο για τη ροή shunt), δείχνουν ότι η διαγνωστική ακρίβεια του ShuntCheck συγκρίνεται ικανοποιητικά με τις υπάρχουσες, πιο ακριβείς και επεμβατικές διαγνωστικές διαδικασίες.

Diagnostic Procedures	Sensitivity (Accuracy in detecting No Flow)	Specificity (Accuracy in detecting Flow)
CT Scan	68%	90%
Shunt Tap	79%	56%
Radio Isotope	80%	53%
Xray Series	27%	99%
ShuntCheck Study submitted to the FDA	100% (N=80)	92% (N=80)

**Εικόνα 3.6:** Σύγκριση με υπάρχουσες διαγνωστικές διαδικασίες



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (f-MRI)**

### **4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή λειτουργική MRI (f-MRI) είναι μια λειτουργική διαδικασία νευροαπεικόνισης χρησιμοποιώντας τεχνολογία μαγνητικής τομογραφίας που παρακολουθεί τη δραστηριότητα του εγκεφάλου ανιχνεύοντας μεταβολές που συνδέονται με τη ροή του αίματος. Η τεχνική αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι η ροή του αίματος στον εγκέφαλο και η ενεργοποίηση των νεύρων συνδέονται άμεσα. Επίσης, όταν μια περιοχή του εγκεφάλου χρησιμοποιείται, η ροή του αίματος προς την περιοχή αυτή αυξάνεται.

Η κύρια μορφή της fMRI εκμεταλλεύεται τις διαφορές στα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα (BOLD=Blood-oxygen-level dependent), που ανακαλύφθηκε από τον Seiji Ogawa. Είναι ένα είδος εξειδικευμένης σάρωσης του εγκεφάλου και του σώματος που χρησιμοποιείται για την χαρτογράφηση της νευρικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό των ανθρώπων ή άλλων ζώων μέσω της απεικόνισης της μεταβολής της ροής του αίματος (αιμοδυναμική απόκριση) που σχετίζεται με τη χρήση ενέργειας από τα κύτταρα του εγκεφάλου. Από τις αρχές του 1990, η fMRI έχει έρθει για να κυριαρχήσει στην έρευνα χαρτογράφησης του εγκεφάλου, επειδή δεν απαιτεί οι άνθρωποι να υποβληθούν σε χειρουργικές επεμβάσεις, να καταναλώσουν ουσίες ή να εκτεθούν σε ακτινοβολία. Άλλες μέθοδοι αναγνώρισης των διαφορών στο αίμα είναι η αρτηριακή επισήμανση και η MRI διάχυσης.

Η διαδικασία είναι παρόμοια με τη μαγνητική τομογραφία αλλά αξιοποιεί τη μεταβολή της μαγνήτισης μεταξύ του πλούσιου και φτωχού σε οξυγόνο αίματος ως βασικό μέγεθος αξιολόγησης. Το μέγεθος αυτό συχνά αλλοιώνεται από θόρυβο διάφορων πηγών και ως εκ τούτου στατιστικές διαδικασίες χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή του υποκείμενου σήματος. Η προκύπτουσα ενεργοποίηση του εγκεφάλου μπορεί να παρουσιαστεί γραφικά με χρωματική κωδικοποίηση της δύναμης ενεργοποίησης σε όλον τον εγκέφαλο ή τη συγκεκριμένη περιοχή που μελετήθηκε. Η τεχνική μπορεί να εντοπίσει τη δραστηριότητα μεταξύ αποστάσεων χιλιοστού, αλλά, χρησιμοποιώντας πρότυπες τεχνικές, απαιτούνται μερικά δευτερόλεπτα.



**Εικόνα 4.1:** Ερευνητής αναλύει εικόνες fMRI

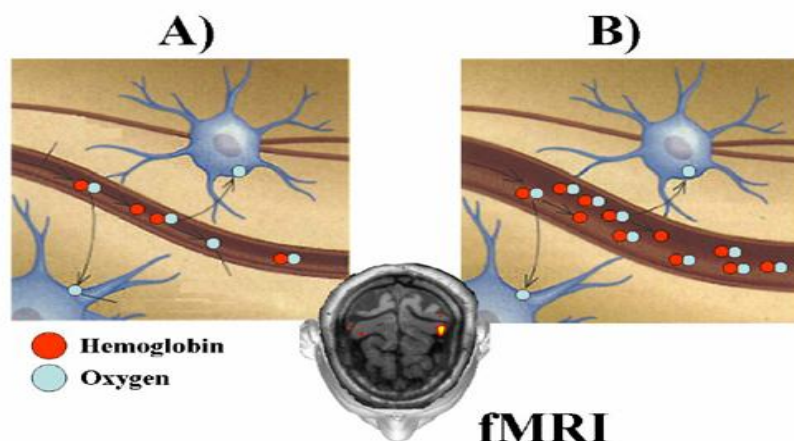
Η FMRI χρησιμοποιείται τόσο στον ερευνητικό κόσμο, και σε μικρότερο βαθμό, σε κλινικές εφαρμογές. Μπορεί επίσης να συνδυαστεί ή να συμπληρωθεί με άλλες μεθόδους παρακολούθησης της φυσιολογίας του εγκεφάλου, όπως ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG=Electroencephalography) και ημι-υπέρυθρη φασματοσκοπία (NIRS= Near-infrared spectroscopy). Νεότερες μέθοδοι που βελτιώνουν τόσο την χωρική όσο και τη χρονική ανάλυση ερευνώνται, και χρησιμοποιούν σε

μεγάλο βαθμό βιοδείκτες, εκτός από το σήμα BOLD. Ορισμένες εταιρείες έχουν αναπτύξει εμπορικά προϊόντα όπως ανιχνευτές ψεύδους που βασίζονται σε τεχνικές fMRI, αλλά η έρευνα δεν πιστεύεται ότι είναι αρκετά ώριμη για ευρεία εμπορευματοποίηση των προϊόντων.

## 4.2 ΓΕΝΙΚΑ

Η έννοια fMRI βασίζεται στην προηγούμενη τεχνολογία σάρωσης MRI και την ανακάλυψη των ιδιοτήτων του πλούσιου σε οξυγόνο αίματος. Οι μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου χρησιμοποιούν ένα ισχυρό, μόνιμο, στατικό μαγνητικό πεδίο για την ευθυγράμμιση των νευρικών κυττάρων στην περιοχή του εγκεφάλου που μελετάται. Ένα άλλο μαγνητικό πεδίο, κεκλιμένο πεδίο, εφαρμόζεται στη συνέχεια για να ωθήσει τα νευρωνικά κύτταρα σε υψηλότερα επίπεδα μαγνητισμού, ανάλογα με το πού βρίσκονται ήδη. Όταν το κεκλιμένο πεδίο απομακρύνεται, οι πυρήνες επιστρέφουν σιγά-σιγά στην αρχική τους κατάσταση, και η ενέργεια που εκπέμπουν μετριέται με ένα πηνίο για να επαναφέρει τα νευρικά κύτταρα στις θέσεις τους. Η MRI παρέχει έτσι μια στατική δομική εικόνα του τι συμβαίνει στον εγκέφαλο. Η κεντρική ιδέα πίσω από την fMRI ήταν να επεκταθεί η μαγνητική τομογραφία για να αποτυπώνει λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο που προκαλούνται από νευρωνική δραστηριότητα. Οι διαφορές στις μαγνητικές ιδιότητες μεταξύ αρτηριακού (πλούσιο σε οξυγόνο) και φλεβικού (φτωχό σε οξυγόνο) αίματος παρέχουν αυτή τη δυνατότητα σύνδεσης.

Από το 1890 ήταν γνωστό ότι οι μεταβολές στη ροή του αίματος και η οξυγόνωση του αίματος στον εγκέφαλο (γενικά γνωστή ως αιμοδυναμική) συνδέονται στενά με τη νευρική δραστηριότητα. Όταν οι νευρώνες ενεργοποιηθούν, η τοπική ροή του αίματος σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου αυξάνεται και το πλούσιο σε οξυγόνο αίμα εκτοπίζει το φτωχό σε οξυγόνο (deoxygenated) αίμα μέσα σε περίπου 2 δευτερόλεπτα. Αυτή η λειτουργία ενισχύεται μέσα σε 4-6 δευτερόλεπτα, προτού επανέλθει στο αρχικό επίπεδο. Το οξυγόνο μεταφέρεται μέσω του μορίου της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η χωρίς οξυγόνο αιμοσφαιρίνη (dHb) είναι πιο μαγνητική (παραμαγνητική) από ό,τι η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb), η οποία είναι ουσιαστικά ανθεκτική στο μαγνητισμό (διαμαγνητικό). Αυτή η διαφορά οδηγεί σε ένα βελτιωμένο σήμα MR, δεδομένου ότι το διαμαγνητικό αίμα αλληλεπιδρά λιγότερο με το μαγνητικό σήμα MR. Η βελτίωση αυτή μπορεί να χαρτογραφηθεί για να δείξει ποιοί νευρώνες είναι ενεργοί κάθε φορά.



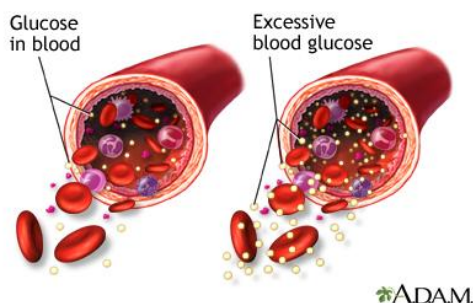
**Εικόνα 4.2:** Α) Οι Νευρώνες αυξάνουν τα ποσοστά βολής τους, αυξάνοντας παράλληλα την κατανάλωση οξυγόνου. Β) Αιμοδυναμική απόκριση σε μία δεύτερη κλίμακα αυξάνει την διάμετρο της αρτηρίας κοντά στους ενεργοποιημένους νευρώνες.

### 4.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο εγκέφαλος δεν αποθηκεύει τη γλυκόζη, την κύρια πηγή ενέργειάς του. Όταν οι νευρώνες ενεργοποιούνται, η επιστροφή τους στην αρχική τους κατάσταση απαιτεί ενεργή άντληση ιόντων εμπρός, πίσω και κατά μήκος των μεμβρανών των νευρώνων. Η ενέργεια για αυτές τις κινητήριες αντλίες παράγεται από τη γλυκόζη. Περισσότερο αίμα ρέει, επίσης, για να μεταφερθεί περισσότερη γλυκόζη, φέρνοντας περισσότερο οξυγόνο, με τη μορφή οξυγονωμένων μορίων αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτό υλοποιείται τόσο με τον υψηλότερο ρυθμό ροής του αίματος και όσο και με την επέκταση των αιμοφόρων αγγείων. Η αλλαγή ροής αίματος εντοπίζεται μέσα σε 2 ή 3 mm, όπου λαμβάνει χώρα η νευρική δραστηριότητα. Συνήθως, το φερόμενο οξυγόνο είναι περισσότερο από το οξυγόνο που καταναλώνεται στην καύση της γλυκόζης (δεν έχει διαπιστωθεί ακόμα εάν η περίσσεια κατανάλωση γλυκόζης είναι οξειδωτική), και αυτό προκαλεί μια καθαρή μείωση dHb (Deoxygenated hemoglobin) στα αιμοφόρα αγγεία της εν λόγω περιοχής του εγκεφάλου. Αυτό αλλάζει τη μαγνητική ιδιότητα του αίματος, γεγονός που το καθιστά λιγότερο δραστικό με το μαγνητισμό, και την ενδεχόμενη φθορά που προκαλείται από τη διαδικασία MRI.

Η εγκεφαλική ροή αίματος (CBF= cerebral blood flow) ανταποκρίνεται διαφορετικά στην κατανάλωση γλυκόζης σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη εισροή απ' ό,τι κατανάλωση γλυκόζης σε περιοχές όπως η αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, ο θάλαμος και ο προσαγωγίος φλοιός, τα οποία όλα χαρακτηρίζονται από γρήγορες αποκρίσεις. Περιοχές που είναι πιο αργές στην απόκριση, όπως η πλευρική μετωπική και πλευρική βρεγματικού λοβού, φαίνεται ότι η εισερχόμενη ροή είναι μικρότερη από την κατανάλωση. Αυτό επηρεάζει την ευαισθησία του BOLD.

Your goal is to maintain normal blood glucose levels



**Εικόνα 4.3:** Η γλυκόζη στο αίμα

Η αιμοσφαιρίνη διαφέρει στο πώς ανταποκρίνεται σε μαγνητικά πεδία, ανάλογα με το αν έχει ένα δεσμευμένο μόριο οξυγόνου. Το dHb μόριο έλκεται περισσότερο από τα μαγνητικά πεδία. Ως εκ τούτου, εξασθενεί το μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται γύρω του από ένα μαγνητικό τομογράφο, με αποτέλεσμα τα νευρικά κύτταρα να απομαγνητίζονται γρηγορότερα μέσω της αποσύνθεσης T2 \*. Έτσι οι MR ακολουθίες παλμών που είναι ευαίσθητες σε T2 \* δείχνουν περισσότερο σήμα MR στα σημεία όπου το αίμα είναι ιδιαίτερα οξυγονωμένο και λιγότερο, εάν δεν είναι. Η επίδραση αυτή αυξάνεται με το τετράγωνο της δύναμης του μαγνητικού πεδίου. Επομένως, το σήμα fMRI χρειάζεται τόσο ένα ισχυρό (1,5 T ή υψηλότερο) μαγνητικό πεδίο όσο και μια ακολουθία παλμών, όπως EPI, η οποία είναι ευαίσθητη στην T2 \* αντίθεση.

Η φυσιολογική απόκριση της ροής του αίματος καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη χρονική ευαισθησία, δηλαδή το πόσο καλά μπορούμε να μετρήσουμε το πότε οι νευρώνες δραστηριοποιούνται, σε BOLD

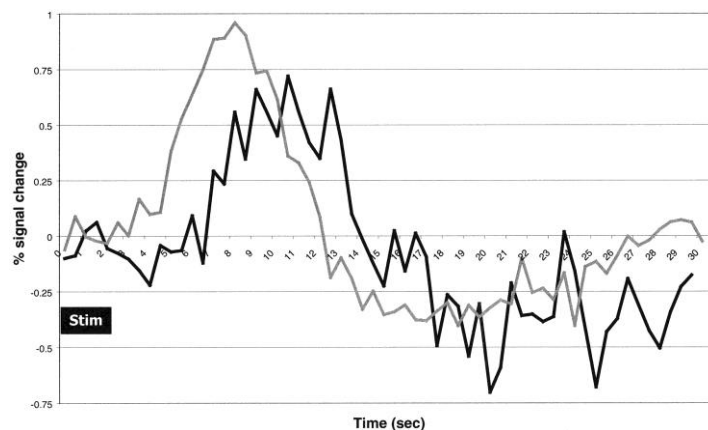
fMRI. Η βασική παράμετρος για ανάλυση του χρόνου είναι το TR, το οποίο υπαγορεύει πόσο συχνά μια συγκεκριμένη «φέτα» εγκεφάλου διεγείρεται και αφήνεται να απομαγνητιστεί. Τα TRs θα μπορούσαν να κυμαίνονται από πολύ μικρά (500ms) έως πολύ μεγάλα (3s). Για τα fMRI συγκεκριμένα, η αιμοδυναμική απόκριση διαρκεί πάνω από 10 δευτερόλεπτα, αυξάνεται πολλαπλασιαστικά (δηλαδή, ως ποσοστό επί της τρέχουσας αξίας), κορυφώνεται σε 4-6 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια πέφτει πολλαπλασιαστικά. Αλλαγές στο σύστημα ροής αίματος, το αγγειακό σύστημα, ενσωματώνουν αποκρίσεις στη νευρωνική δραστηριότητα με την πάροδο του χρόνου. Επειδή η απόκριση αυτή είναι μια ομαλή συνεχής λειτουργία, η δειγματοληψία με όλο και πιο γρήγορα TRs δεν βοηθά. Δίνει μόνο περισσότερα σημεία στην καμπύλη απόκρισης που λαμβάνεται ούτως ή άλλως με απλή γραμμική παρεμβολή.

#### 4.4 BOLD - ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ

Η αλλαγή στο σήμα MR λόγω νευρωνικής δραστηριότητας ονομάζεται αιμοδυναμική απόκριση (HDR=hemodynamic response). Καθυστερεί τα νευρωνικά γεγονότα κατά 1 έως 2 δευτερόλεπτα, δεδομένου ότι λαμβάνει πολύ για το αγγειακό σύστημα, για να ανταποκριθεί στις ανάγκες του εγκεφάλου για γλυκόζη. Από αυτό το σημείο συνήθως φτάνει σε αιχμή σε περίπου 5 δευτερόλεπτα μετά το ερέθισμα. Αν οι νευρώνες συνεχίσουν να ερεθίζονται, συνεχές ερέθισμα, η αιχμή απλώνεται σε ένα επίπεδο πλατό, όπου οι νευρώνες παραμένουν ενεργοί. Αφού σταματήσει η δραστηριότητα, το BOLD σήμα πέφτει κάτω από το αρχικό επίπεδο, το σημείο αναφοράς, ένα φαινόμενο που ονομάζεται «undershoot». Με την πάροδο του χρόνου το σήμα ανακάμπτει την αρχική τιμή.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το νευρικό σύστημα παρέχει ανατροφοδότηση στο αγγειακό σύστημα για την ανάγκη του για περισσότερο γλυκόζη είναι εν μέρει η απελευθέρωση του γλουταμινικού ως μέρος της ενεργοποίησης του νεύρου. Αυτό το γλουταμινικό επηρεάζει τα κοντινά υποστηρικτικά κύτταρα, τα αστροκύτταρα, προκαλώντας μια μεταβολή στη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου. Αυτό, με τη σειρά του, απελευθερώνει οξείδιο του αζώτου στο σημείο επαφής με τα αστροκύτταρα και μεσαίου μεγέθους αιμοφόρων αγγείων, τα αρτηρίδια. Το μονοξείδιο του αζώτου είναι ένα αγγειοδιασταλτικό που κάνει τα αρτηρίδια να επεκτείνονται και να προσελκύουν περισσότερο αίμα.

Ένα ενιαίο σήμα απόκρισης voxel στο πεδίο του χρόνου καλείται χρονική πορεία. Το ανεπιθύμητο σήμα από το σαρωτή, που ονομάζεται θόρυβος, η τυχαία δραστηριότητα του εγκεφάλου και άλλα παρόμοια στοιχεία, είναι τόσο μεγάλα όσο το ίδιο το σήμα. Για να εξαλειφθούν αυτά, οι μελέτες fMRI επανεξετάζουν, ένα ερέθισμα που παρουσιάζεται, πολλές φορές.

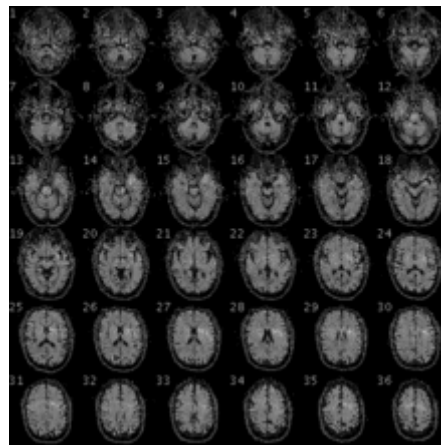


**Εικόνα 4.4:** Οι χρονικές πορείες BOLD σήματος για έναν ασθενή με απόφραξη της δεξιάς έσω καρωτίδας. Οι καμπύλες δείχνουν τις λειτουργίες της αιμοδυναμικής απόκρισης για το δεξιό κινητικό φλοιό (μαύρη καμπύλη) και το αριστερό κινητικό φλοιό (γκρι καμπύλη). Το μαύρο κουτί υποδηλώνει το χρονοδιάγραμμα

του ερεθίσματος (Stim). Μία μείωση του πλάτους και καθυστέρηση στην έναρξη της λειτουργίας της αιμοδυναμικής απόκρισης υπάρχει στο ημισφαίριο ομόπλευρα προς την απόφραξη (μαύρη καμπύλη).

#### 4.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Οι γιατροί χρησιμοποιούν την fMRI για να αξιολογήσουν πόσο επικίνδυνη είναι για έναν ασθενή μια χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή μια παρόμοια επεμβατική θεραπεία και να μάθουν πώς λειτουργεί ένας κανονικός, ένας άρρωστος ή ένας τραυματισμένος εγκέφαλος. Χαρτογραφούν τον εγκέφαλο με fMRI για να εντοπίσουν τις περιοχές που συνδέονται με κρίσιμες λειτουργίες, όπως η ομιλία, η κίνηση, η αίσθηση, ή ο σχεδιασμός. Αυτό είναι χρήσιμο για να προγραμματιστεί η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία του εγκέφαλου. Οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν επίσης την fMRI για να χαρτογραφήσουν ανατομικά τον εγκέφαλο και να ανιχνεύουν τις επιδράσεις των όγκων, το εγκεφαλικό επεισόδιο, την κεφαλική και εγκεφαλική βλάβη, ή ασθένειες όπως η νόσος Αλτσχάιμερ.



**Εικόνα 4.5:** Εικόνα FMRI εγκέφαλου που συμμετείχε στο πρότζεκτ *Personal Genome*

Η κλινική χρήση του fMRI εξακολουθεί να υστερεί σε σχέση με τη χρήση της στην έρευνα. Οι ασθενείς με παθολογικές καταστάσεις του εγκέφαλου είναι πιο δύσκολο να εξεταστούν με fMRI από ό,τι οι νέοι υγιείς εθελοντές, που αποτελούν το τυπικό μέρος του πληθυσμού που υπόκειται σε έρευνα. Όγκοι και βλάβες μπορούν να αλλάξουν τη ροή του αίματος με τρόπους που δεν σχετίζονται με την νευρική δραστηριότητα, συγκαλύπτοντας τη νευρική HDR. Φάρμακα όπως τα αντισταμινικά, ακόμη και η καφεΐνη μπορεί να επηρεάσουν την HDR (hemodynamic response). Μερικοί ασθενείς μπορεί να πάσχουν από διαταραχές όπως ψυχαναγκαστικά ψέματα, καθιστώντας αδύνατες ορισμένες μελέτες. Είναι δύσκολο για τα άτομα με κλινικά προβλήματα να μείνουν ακίνητοι για πολύ. Η χρήση προσκέφαλων ή μπαρών μπορούν να τραυματίσουν τους επιληπτικούς που παθαίνουν κρίση στο εσωτερικό του σαρωτή ή να προκαλέσουν ζηλάδα στα άτομα με οδοντικές προσθέσεις. Παρά τις δυσκολίες, η fMRI έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά για:

1. τη χαρτογράφηση των λειτουργικών περιοχών,
2. τον έλεγχο της αριστερά-δεξιά ημισφαιρικής ασυμμετρίας μεταξύ της γλώσσας και των περιοχών μνήμης,
3. τον έλεγχο των νευρωνικών συστοιχιών,

4. τη μελέτη του πώς ο εγκέφαλος ανακτάται εν μέρει από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο,
5. τη δοκιμή του πόσο καλά λειτουργεί ένα φάρμακο ή μια συμπεριφορική θεραπεία,
6. τον εντοπισμό έναρξης της νόσου του Alzheimer,
7. την παρουσία διαταραχών όπως η κατάθλιψη

Η χαρτογράφηση των λειτουργικών περιοχών και η κατανόηση περιπτώσεων πлагίωσης της γλώσσας και της μνήμης βοηθά τους χειρουργούς να αποφεύγουν απομακρυσμένες κρίσιμες περιοχές του εγκεφάλου όταν πρέπει να χειρουργήσουν και να αφαιρέσουν ιστούς του εγκεφάλου. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στην αφαίρεση όγκων και σε ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσεπίλυτη επιληψία του κροταφικού λοβού.

Η αφαίρεση των όγκων απαιτεί προ-χειρουργικό σχεδιασμό για να διασφαλισθεί ότι δεν θα αφαιρεθεί άσκοπα κάποιος λειτουργικός ιστός. Καταθλιπτικοί ασθενείς που το ξεπέρασαν έχουν δείξει μεταβαλλόμενη f-MRI δραστηριότητα στην παρεγκεφαλίδα, κάτι που μπορεί να υποδεικνύει την τάση υποτροπής. Φαρμακολογικές f-MRI, που εξέτασαν τη δραστηριότητα του εγκεφάλου μετά από χορήγηση φαρμάκων, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να ελεγχθεί κατά πόσο ένα φάρμακο διαπερνά το φραγμό αίματος-εγκεφάλου και της δόσης ενάντια στις πληροφορίες δράση του φαρμάκου.

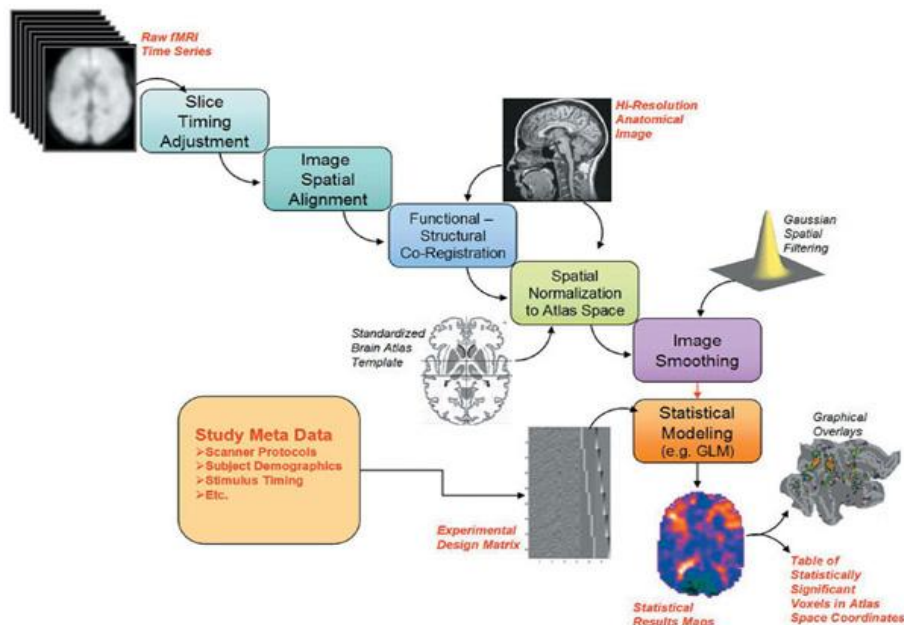
#### **4.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

Σκοπός της ανάλυσης δεδομένων fMRI είναι η ανίχνευση συσχετίσεων ανάμεσα στην ενεργοποίηση του εγκεφάλου και την εργασία που εκτελεί το υπικείμενο. Επειδή το σήμα της fMRI είναι ασθενές, πρέπει να αφαιρεθούν όλες οι άλλες πηγές θορύβου.

Σε μια τυπική σάρωση fMRI με χρήση απεικόνισης echo-planar, ο όγκος της κεφαλής απεικονίζεται κάθε 1 ή 2 δευτερόλεπτα, με μέχρι και μερικές χιλιάδες εικόνες. Οι εικόνες λαμβάνονται στο χώρο των συχνοτήτων, και πρέπει να μετασχηματιστούν αντίστροφα στον 3D χώρο για ανάλυση. Η φύση της ανίχνευσης και ατέλειες στον ανιχνευτή όπως θερμική κίνηση, αλλά και η κίνηση και η αναπνοή του υποκειμένου παράγουν παραμορφώσεις.

Μετά την ανακατασκευή των εικόνων, η έξοδος του ανιχνευτή είναι μια σειρά 3D εικόνων του εγκεφάλου. Οι πιο συχνές διορθώσεις που γίνονται σ'αυτες τις εικόνες είναι η διόρθωση κίνησης και η διόρθωση φυσιολογικών συνεπειών. Με χρήση χρονικών φίλτρων μπορεί να επιχειρηθεί η απο-συνέλιξη της απόκρισης BOLD για να ανάκτηση του σήματος στην περίπτωση που αναμένεται νευρωνική δραστηριότητα ριπής.





**Εικόνα 4.6:** Διαδικασία ανάκτησης αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα του BOLD μετρώνται με τη χρήση ογκομετρικής λήψης εικόνων με αντίθεση σταθμισμένη με βάση τις παραμέτρους χαλάρωσης T2 και T2\*. Οι εικόνες αυτές έχουν μέτρια ανάλυση. Λαμβάνονται κάθε 1-4 δευτερόλεπτα και κάθε στοιχείο όγκου της εικόνας έχει μέγεθος 2-4 χιλιοστά σε κάθε ακμή. Πρόσφατες πρόοδοι στην τεχνική, με χρήση υψηλότερων μαγνητικών πεδίων και πολυκαναλικών ανιχνευτών ραδιοκυμάτων έχουν ανεβάσει την χωρική διακριτικότητα στο επίπεδο του χιλιοστού. Παρόλο που μπορούν να διαχωριστούν χρονικά ερεθίσματα μέχρι και 2 δευτερόλεπτα, ο ολικός χρόνος της απόκρισης BOLD σε ένα σύντομο ερέθισμα διαρκεί περίπου 15 δευτερόλεπτα.

#### 4.7 ΚΙΝΔΥΝΟΙ

Ο πιο συνηθισμένος κίνδυνος για τους συμμετέχοντες σε μια μελέτη fMRI είναι η κλειστοφοβία, ενώ έχουν αναφερθεί κίνδυνοι για τις έγκυες γυναίκες που πρόκειται να περάσουν από τη διαδικασία της σάρωσης. Οι εξετάσεις σάρωσης επίσης, με την επιφύλαξη των συμμετεχόντων σε δυνατόους υψίσυχνους θορύβους από δυνάμεις Lorentz που προκαλούνται στα κεκλιμένα πηνία από τη ραγδαία μετάβαση στο ισχυρό στατικό πεδίο. Η αλλαγή κλίσης μπορεί επίσης να επάγει ρεύματα στο σώμα προκαλώντας νευρικό τσούξιμο. Σε εμφυτευμένες ιατρικές συσκευές όπως οι βηματοδότες μπορεί να προκληθεί δυσλειτουργία εξαιτίας αυτών των ρευμάτων. Το πεδίο ραδιοσυχνότητων του πηνίου διέγερσης μπορεί να ζεστάνει το σώμα και αυτό πρέπει να παρακολουθείται πιο προσεκτικά σε εκείνους που έχουν πυρετό, τους διαβητικούς και εκείνους με κυκλοφορικά προβλήματα. Επίσης, ελλοχεύει ο κίνδυνος τοπικής καύσης από μεταλλικά περιδέραια και άλλα κοσμήματα είναι επικίνδυνα. Το ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο μπορεί να προκαλέσει βλάβη έλκοντας με ισχυρές δυνάμεις κοντινά βαριά μεταλλικά αντικείμενα.

Δεν υπάρχει αποδεδειγμένος κίνδυνος βιολογικής βλάβης, ακόμη και από πολύ ισχυρά στατικά μαγνητικά πεδία. Ωστόσο, γονοτοξικές επιδράσεις των σαρώσεων της μαγνητικής τομογραφίας έχουν καταδειχθεί in vivo και in vitro, συμβάλλοντας στη σύσταση μιας πρόσφατη ανασκόπηση με θέμα «την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες και συνετή χρήση, προκειμένου να αποφεύγονται οι περιττές εξετάσεις, σύμφωνα με την αρχή της προφύλαξης». Σε μια σύγκριση των γονοτοξικών

αποτελεσμάτων της μαγνητικής τομογραφίας με εκείνα της αξονικής τομογραφίας, (Knuuti et al) αναφέρεται ότι ακόμη και όταν ανιχνεύτηκε βλάβη του DNA μετά από μαγνητική τομογραφία, αυτή ήταν σε επίπεδο συγκρίσιμο με αυτό που παράγεται από σαρώσεις χρησιμοποιώντας ιονίζουσα ακτινοβολία(χαμηλής δόσης CT, στεφανιαία αγγειογραφία, πυρηνική απεικόνιση και αγγειογραφία με ακτίνες X). Διαφορές στο μηχανισμό με τον οποίο αυτή η βλάβη λαμβάνει χώρα υποδηλώνει ότι ο κίνδυνος καρκίνου του MRI, εάν υπάρχει, είναι άγνωστος ακόμα.

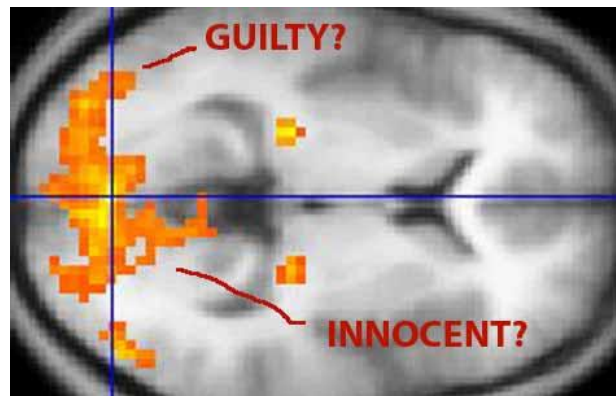
#### **4.8 ΣΥΝΟΨΗ: ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ & ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΘΟΔΟΥ**

- Το σήμα BOLD είναι μόνο έμμεση ένδειξη νευρωνικής δραστηριότητας και μπορεί να επηρεαστεί από μη-νευρωνικές αλλαγές στο σώμα.
  - Τα σήματα BOLD σχετίζονται περισσότερο με την νευρωνική είσοδο της περιοχής παρά με την έξοδο της (προβολή). Θα μπορούσε επομένως να εντοπιστεί σήμα BOLD σε μια περιοχή, ακόμα και χωρίς την πυροδότηση νευρώνα στην περιοχή.
  - Διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου έχουν διαφορετική αιμοδυναμική δραστηριότητα
  - Τα δεδομένα της fMRI μπορούν να πούν περισσότερα για το πού λαμβάνει χώρα μια νευρωνική διεργασία παρά για το πώς.
  - Η χρονική του ανάλυση είναι κακή.
- 
- ✓ Είναι μη επεμβατική μέθοδος, πράγμα που σημαίνει ότι μπορούν να γίνονται πειράματα χωρίς κίνδυνο ακτινοβολίας, και για μεγάλα χρονικά διαστήματα
  - ✓ Έχει πολύ καλή χωρική ανάλυση σε σχέση με άλλες μεθόδους καταγραφής όπως το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.

#### **4.9 ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ**

Μερικά πειράματα έχουν δείξει ότι τα νεύρα συσχετίζονται με τις προτιμήσεις ανθρώπων σε μάρκες. Ο Samuel M. McClure χρησιμοποίησε την fMRI για να δείξει η ραχιαία πλευρική προμετωπιαίου φλοιού, ο ιππόκαμπος και το μεσεγκέφαλο ήταν πιο δραστήρια όταν οι άνθρωποι εν γνώσει έπιναν Coca Cola, σε αντίθεση με όταν έπιναν ανώνυμη Coca Cola. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η εγκεφαλική δραστηριότητα που χαρακτηρίζει την προτίμηση των ανδρών για τον αθλητισμό, τα αυτοκίνητα, ακόμη και διαφορές μεταξύ Δημοκρατικών και Ρεπουμπλικανών στην αντίδρασή τους σε διαφημίσεις της καμπάνιας με τις εικόνες των επιθέσεων της 9/11. Εταιρίες νευρομάρκετινγκ έχουν βασιστεί στις μελέτες αυτές θεωρώντας το το καλύτερο εργαλείο για να αναλύονται οι προτιμήσεις των χρηστών παρά οι συμβατικές τεχνικές έρευνας. Μια τέτοια εταιρεία ήταν η BrightHouse, η Oxford, στο Ηνωμένο Βασίλειο, η οποία συμβουλεύει τους πελάτες πώς θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιήσουν την fMRI ως μέρος της επιχειρηματικής τους δραστηριότητας μάρκετινγκ. Μία ακόμη είναι η Sales Brain στην τρίτο στην Καλιφόρνια.





**Εικόνα 4.5:** Τεστ αλήθειας μέσω fMRI

Τουλάχιστον δύο εταιρείες έχουν συσταθεί για χρήση της fMRI στην ανίχνευση ψέμματος: Οι No Lie MRI και Cerphos Corporation. No Lie MRI χρεώνει κοντά στα \$ 5000 για τις υπηρεσίες της. Αυτές οι εταιρείες εξαρτώνται από στοιχεία όπως που προέκυψαν από μια μελέτη του Joshua Greene στο Πανεπιστήμιο του Χάρβαρντ όπου προτείνεται ότι ο προμετωπιαίο φλοιός είναι πιο ενεργός σε αυτούς που ενδεχόμενο ψεύδονται.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΑΤΑΠΟΣΙΜΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

### **5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η συχνά επαναλαμβανόμενη διαπίστωση ότι η ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα (WCE = wireless capsule endoscopy) έχει γίνει η προτιμώμενη μέθοδος διάγνωσης του μικρού εντέρου τονίστηκε πρόσφατα με ανακοίνωση το Μάιο του 2009 από την Given Imaging, Inc. (η πρώτη εμπορική παραγωγός των χαπιών κάμερας) αναφέροντας ότι πάνω από 1 εκατομμύριο κάψουλες τους Pill Cam έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά. Οι κάμερες χάπι και άλλες εμπορικές κάψουλες (βλ. . Εικ. 1) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων κρυφών γαστρεντερικών αιμορραγιών(OGIB), καρκίνου, κοιλιοκάκης, νόσου του Crohn , τα οποία συμβαίνουν στο μικρό έντερο. Πρόσφατα , οι εμπορικές WCEs επεκτάθηκαν και σε άλλα μέρη της γαστρεντερικής (GI) οδού συμπεριλαμβανομένου του οισοφάγου και του παχέος εντέρου. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ενίσχυση αυτής της τεχνολογίας μέσα από την ανάπτυξη των υφιστάμενων, ρομποτικών καψούλων, που μπορούν να δουν , να διαγνώσουν, και να θεραπεύσουν, συμβάλλουν ώστε να γίνει η υγειονομική περίθαλψη πιο ακριβής, φορητή , και προσωπική. Καθότι απαιτείται μόνο μια απλή και μη επεμβατική κατάποση ενός χαπιού χωρίς καμία αναισθησία, η σύγχρονη WCE προσφέρει μια ελκυστική εναλλακτική λύση στις παραδοσιακές ευέλικτες βασισμένες στο πεδίο ενδοσκοπήσεις για την οπτικοποίηση του εσωτερικού της GI οδού. Έχει επίσης διατυπωθεί ότι η WCE, μειώνει την ταπείνωση και την ταλαιπωρία των ενδοσκοπικών επεμβάσεων, καθώς έχουν το πρόσθετο πλεονέκτημα να ωθούν πολλούς που παραιτούνται σήμερα από ιατρικά συνιστώμενες εξετάσεις (ιδιαίτερα κολονοσκόπηση) να κάνουν τις εναλλακτικές αυτές μεθόδους.

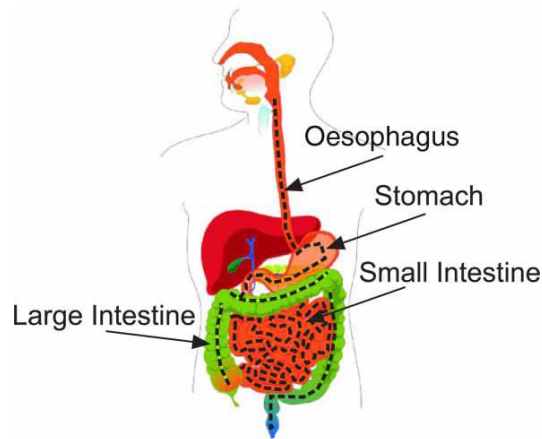


**Εικ. 5.1:** Οι τρέχουσες εμπορικώς διαθέσιμες καταπόσιμες κάψουλες κάμερες περιλαμβάνουν: (α) PillCam SB2, (β) PillCam ESO, (γ) PillCam του παχέος εντέρου από Given Imaging, Inc, (δ) EndoCapsule από Olympus, Inc, (ε) OMOM από Jinshan Science and Technology Group, (στ) MiRo της Intromedic Co. ,κάψουλες που οδηγούν κάμερες στο γαστρεντερικό σωλήνα για την οπτική επιθεώρηση. Ενώ οι περισσότερες από τις κάψουλες που εμφανίζονται έχουν σχεδιαστεί για το λεπτό έντερο, η PillCam ESO αποτελεί οισοφαγική κάψουλα και το PillCamColon φέρει δύο κάμερες για χρήση στο μεγάλο έντερο. Όλες οι κάψουλες έχουν μέγεθος 11mm διάμετρος x 26mm μήκος εκτός των OMOM (13 mm x 27,9 mm), MiRo (10,8 mm X 24 mm), και PillCam Colon (11 mm X 31 mm).

### **5.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΚΑΨΟΥΛΑΣ**

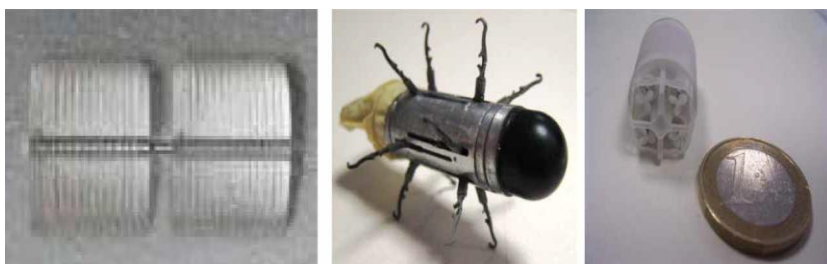
Η GI οδός αποτελείται από τον οισοφάγο , το στομάχι , το λεπτό έντερο και το παχύ έντερο, καθένα από τα οποία παρουσιάζει διαφορετικές προκλήσεις για τις WCEs (βλ. . Εικ. 2) . Ο οισοφάγος , ο οποίος συνδέει το λαιμό με το στομάχι, είναι ένας κοίλος , μυϊκός σωλήνας που για έναν μέσο ενήλικα έχει περίπου 25 εκατοστά μήκος, και 1,5 - 2 εκατοστά διάμετρο. Οι οισοφαγικές κάψουλες (π.χ. PillCam ESO και ESO2 από Given Imaging, Inc.) απαιτούν υψηλές ταχύτητες καρέ, λόγω της ταχύτατης εξέλιξης (πλήρης διέλευση σε περίπου 10 s) της κάψουλας εντός του οισοφάγου. Ευτυχώς, δεδομένου ότι τέτοιες κάψουλες πρέπει να λειτουργούν για μερικά λεπτά μόνο, η ζωή της

μπαταρίας δεν αποτελεί ανησυχία για την GI οδό. Οι οισοφαγικές κάψουλες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την μακρόχρονη παρακολούθηση όταν συνδυάζεται με ένα μηχανισμό φρεναρίσματος ή αγκίστρωσης , όπως τα πόδια ή μαγνήτες. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στη διάγνωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (GERD= gastroesophageal reflux disease reflux disease), η οποία απαιτεί τουλάχιστον 24 ώρες παρακολούθησης του pH .



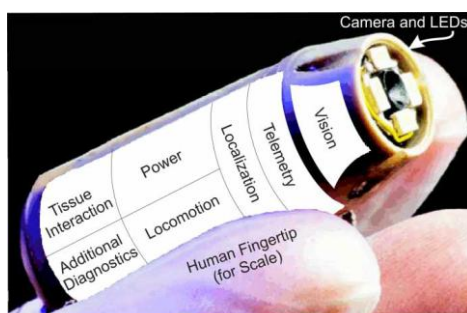
**Εικ. 5.2:** Μία σχηματική απεικόνιση της GI οδού που δείχνει τον οισοφάγο, στομάχι, λεπτό έντερο και παχύ έντερο, καθένα από τα οποία παρουσιάζει ένα μοναδικό σύνολο προκλήσεων για τις WCEs. Η κατεύθυνση είναι αυθαίρετη λόγω έλλειψης ενεργούς μετακίνησης.

Η **κάψουλα Medtronic Bravo**, η οποία δεν συλλέγει εικόνες , έχει σχεδιαστεί για το σκοπό αυτό, αλλά απαιτεί στερέωση στο τοίχωμα του οισοφάγου μέσω μιας ενδοσκοπικής διαδικασίας. Μετά τη διέλευση μέσω του οισοφάγου, η κάψουλα φθάνει στο στομάχι, ένα μεγάλο ελαστικό σάκο που είναι επενδεδυμένος με μια παχιά βλεννογόνα μεμβράνη και περιέχει γαστρικά υγρά. Σε «ξεφούσκωτη» κατάσταση, το στομάχι περιέχει πολλές διαμήκεις πτυχώσεις, και κατά της πυλωρού, το στενότερο τμήμα του στομάχου, είναι περίπου 2 cm σε διάμετρο. Λόγω της πρόκλησης για διατήρησης της πρόσφυσης επί του τοιχώματος του στομάχου, μερικές κάψουλες έχουν σχεδιαστεί ειδικά για αυτό το τμήμα της γαστρεντερικής οδού, ενώ έχουν αναπτυχθεί πρωτότυπα για μία ελικοφόρα κάψουλα «κολύμβησης» και ενός πολυ-λειτουργικού συναρμολογούμενου και προσαρμοστικού ρομποτικού συστήματος που αποτελείται από διάφορες μονάδες που προορίζονται να καταπίνονται ανεξάρτητα. Η κάψουλα εξέρχεται από το στομάχι στο λεπτό έντερο , όπου οι WCEs έχουν τις πιο σημαντικές κλινικές επιπτώσεις τους. Το λεπτό έντερο είναι ένας ελαστικός αυλός, 3 - 4 εκατοστά σε διάμετρο, και είναι το μακρύτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα (περίπου 670 - 760 εκατοστά σε μήκος). Αυτή η σωληνοειδής δομή, η οποία απλώνεται και καμπυλώνεται πολλές φορές στην κοιλιακή χώρα, έχει λάχνες επικαλύψεις στην εσωτερική της επιφάνεια. Κανονικά περιέχει ημι- πεπτα τρόφιμα, παγκρεατικά υγρά , ένζυμα και τη χολή, αν και τα προϊόντα διατροφής αφαιρούνται συνήθως μέσω προσλαμβανόμενων παραγόντων πριν από την ενδοσκόπηση με κάψουλα. Οι WCEs ωθούνται διαμέσου του λεπτού εντέρου, μέσω της περίστασης (φυσική δραστηριότητα των μυών που κανονικά κινεί την αποσύνθεση των τροφίμων). Η Περίσταση εμφανίζεται γενικά σε μικρά τμήματα και διαδίδεται με ταχύτητα 1-2 cm / min. Εμπορικές κάψουλες έχουν σχεδιαστεί για το λεπτό έντερο ( βλέπε σχήμα . 1 ) και περιλαμβάνουν την PillCam SB και SB2 και Agile Patency System (ένα χάπι αυτοδιασπώμενο), από την Given Imaging, Inc, Inc , η EndoCapsule από την Olympus , Inc, η OMOM κάψουλα από το Jinshan Science and Technology Group και η κάψουλα MiRo από Intromedic Co.



**Εικ. 5.3:** Φωτογραφίες από διάφορες κάψουλες που χρησιμοποιούν τεχνολογία εσωτερικής μετακίνησης : (αριστερά) τύπου γαιοσκώληκα - όπως κάψουλα που χρησιμοποιεί SMA ενεργοποίηση για την επέκταση και τη συστολή, (κέντρο), 12-ποδη κάψουλα που αναπτύχθηκε από Valdastri et al, (δεξιά) κάψουλα ελικοφόρα που δρα σαν μια μικρογραφία υποβρύχιου στο στομάχι.

Η κάψουλα Agile, ένα εξάρτημα του PillCam, μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από την κατάποση του PillCam SB για να εξακριβωθεί το ορθό πέρασματος κάψουλα μέσω του γαστρεντερικού συστήματος σε ασθενείς με γνωστά ή πιθανολογούμενα στενώματα. Η κάψουλα αυτή βοηθά στην ανίχνευση του προβλήματος της συγκράτησης της κάψουλας, το οποίο εμφανίζεται στο 0,75% των περιπτώσεων OGB, αλλά μπορεί να συμβεί σε ποσοστό μέχρι 6,7% σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Ενώ κάθε μια από αυτές τις εμπορικές κάψουλες έχουν σχεδιαστεί για χρήση στο λεπτό έντερο, μπορούν να ποικίλουν οι οπτικοί αισθητήρες (συμπληρωματική σιλικόνη οξειδίου μετάλλου (CMOS) ή φορτισμένη διπλή συσκευή (CCD)) που χρησιμοποιούνται, ως προς το μέγεθός τους, και τις ταχύτητες καρέ. Η τελευταία περιοχή της GI οδού που αντιμετωπίζουν οι aWCE είναι το παχύ έντερο, το οποίο έχει περίπου μήκος 150cm και διάμετρο 6. Καθώς δεν περιέχει πολλές πτυχώσεις, όπως το λεπτό έντερο, το παχύ έντερο περιέχει δύο γωνίες στις οποίες η κάψουλα πρέπει να φτάσει. Οι μεγάλοι αυλοί κάνουν δύσκολη τη διάγνωση για κάψουλες έχουν σχεδιαστεί για το λεπτό έντερο, επειδή δεν μπορούν να δουν ολόκληρη την εσωτερική επιφάνεια. Ένας αριθμός συσκευών έχουν σχεδιαστεί για να λειτουργούν στο παχύ έντερο, ενάντια περισταλισμό (μια προσέγγιση του προτύπου κολονοσκόπησης). Ο χρόνος διέλευσης της κάψουλας καθ 'όλη τη γαστρεντερική οδό είναι γενικά περίπου 8-10 ώρες, με περίπου 1 ώρα στο στομάχι, 4 ώρες στο λεπτό έντερο, και 5 ώρες στο κόλον.



**Εικ. 5.4:** Απεικόνιση των πιθανών μονάδων σε μια ρομποτική ασύρματη κάψουλα

### 5.3 ΜΕΡΗ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΚΑΨΟΥΛΑΣ

Τα κύρια μέρη ενός ρομποτικού συστήματος είναι η κάψουλα εντοπισμού, η τηλεμετρία, η όραση, οι μη-οπτικοί αισθητήρες, η μετακίνηση, επεμβατικά συστήματα, και ενέργεια. Κάθε μία από αυτές τις ενότητες θέτει ατομικά μια ποικιλία αξιόλογων προκλήσεων στη μηχανική.

### **5.3.1 ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΘΕΣΗΣ**

Δεδομένου ότι η GI οδός είναι μια μακριά σωληνοειδής δομή που διπλώνει γύρω από τον εαυτό της πολλές φορές και είναι ελεύθερη να κινηθεί μέσα στην κοιλιακή κοιλότητα, είναι ένα δύσκολο στο περιβάλλον αυτό να εντοπιστεί η θέση της κάψουλας. Επιπλέον, η γαστρεντερική οδός στερείται όργανα-ορόσημα, κάνοντας τη διάκριση της θέσης της κάψουλας από τις πληροφορίες της εικόνας δύσκολη ακόμη και για τους εκπαιδευμένους ιατρούς. Ωστόσο, προσδιορίζοντας την φυσική τοποθεσία της κάθε κάψουλας από την εικόνα που λαμβάνει είναι σημαντικό σε αμφότερες τις διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές των WCEs. Αυτό έχει οδηγήσει σε μια σειρά από καινοτόμες προσεγγίσεις στο πρόβλημα εντοπισμού. Μερικές μέθοδοι που έχουν εξεταστεί, συμπεριλαμβάνουν συστήματα που βασίζονται σε ραδιοσυχνότητες (RF) τριγωνισμού, μαγνητική παρακολούθηση, όραση μέσω H/Y, και υπερήχους. Ωστόσο, τα συστήματα αυτά είναι επί του παρόντος στο στάδιο της επιβεβαίωσης, και παραμένει ασαφές ποια θα είναι η πιο χρήσιμη και εύκολα εφαρμόσιμη, που θα παρέχει επαρκείς και ακριβείς πληροφορίες, σε μελλοντικές εφαρμογές της κλινική WCE.

### **5.3.2 ΤΗΛΕΜΕΤΡΙΑ**

Οι ρυθμοί ανάκτησης δεδομένων είναι περιορισμένοι σε τρέχουσες συνδέσεις μονής κατεύθυνσης τηλεμετρίας για σήματα βίντεο, γεγονός που περιορίζει την τρέχουσα συχνότητα μετάδοσης εικόνας σε 2-4 Hz. Κινήσεις προς την κατεύθυνση της πιο ταχείας απεικόνισης περιλαμβάνουν τη βελτίωση αλγορίθμων συμπίεσης εικόνας ή / και βελτιωμένη τεχνολογία σύνδεση τηλεμετρίας, με την διάδοση ηλεκτρικού πεδίου να είναι η πιο πολλά υποσχόμενη τεχνολογία σήμερα. Κατά το σχεδιασμό ενός συνδέσμου τηλεμετρίας, κάποιος πρέπει να ανησυχεί όχι μόνο για τη διατήρηση της καταναλώμενης ηλεκτρικής ενέργειας χαμηλά και το ρυθμό δεδομένων υψηλά, αλλά και για τη διατήρηση της ισχύος του σήματος μετάδοσης μέσα σε ιατρικώς ασφαλή όρια, χωρίς να θυσιάζεται η αξιοπιστία του συνδέσμου μετάδοσης. Ρομποτικές συσκευές απαιτούν συχνά αμφίδρομη επικοινωνία, και η Zig- Bee είναι η πιο πολλά υποσχόμενη σημερινή τεχνολογία που έχει χρησιμοποιηθεί στην παρούσα εφαρμογή.

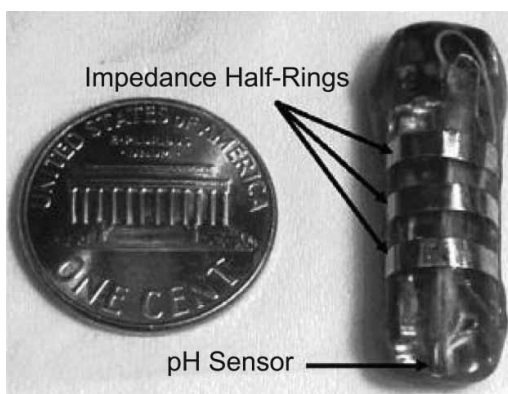
### **5.3.3 ΟΡΑΣΗ-ΕΙΚΟΝΑ**

Οι προκλήσεις στη όραση περιλαμβάνουν την απόκτηση καθαρών, ευκρινών εικόνων από διαγνωστικά χρήσιμες περιοχές της γαστρεντερικής οδού και την επαρκή τους συμπίεση (με ελάχιστη απώλεια πληροφοριών) για γρήγορη μετάδοση μέσω του συνδέσμου τηλεμετρίας. Ενώ η τρέχουσα απόδοση της κάψουλας με κάμερες (συνήθως 2-4 Hz κατά 1/4 VGA ανάλυση) είναι αρκετά καλή για ορισμένες διαγνωστικές εργασίες και ίσως για κάποια μελλοντική αυτοματοποιημένη ρομποτική εργασία που δεν αφορά σε πραγματικό χρόνο την ανθρώπινη αλληλεπίδραση, υπάρχει μια μικρή συζήτηση γύρω από τις βελτιώσεις σε ταχύτητα και ανάλυση. Τέτοιες βελτιώσεις θα είναι αναγκαίες για να μπορέσουν κάποια μελλοντικά από απόσταση ελεγχόμενες ρομποτικές κάψουλες, που θα απαιτήσουν απεικόνιση σε περίπου 24 fps, έτσι ώστε οι εικόνες να έχουν τη μορφή βίντεο στον ανθρώπινο χειριστή.

#### 5.4 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Αρχικά, είναι δυνατό να μεταφέρει μια κάψουλα ένα ευρύ φάσμα βιοαισθητήρων. Ποσότητες που έχουν μετρηθεί μέχρι σήμερα από τους αισθητήρες που προσαρτώνται στην κάψουλα περιλαμβάνουν το pH, την πίεση, την οξυγόνωση, την ηλεκτρική αγωγιμότητα, τη θερμοκρασία, και την ανίχνευση του αίματος.

Ο αισθητήρας του pH μπορεί να ανιχνεύσει την όξινη/γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ενώ η παρακολούθηση της σύνθετης αντίστασης μπορεί να ανιχνεύσει τη μη όξινη παλινδρόμηση, τα οποία και τα δύο είναι χρήσιμα στη διαγνωστική. Ο Gonzalez-Guillaumin ανέπτυξε μία καταπόσιμη κάψουλα που μπορεί να εκτελέσει δύο από αυτές τις εργασίες, όπως φαίνεται στο ΣΧ. 6, παρέχοντας 24-ωρη επιτήρηση για την ανίχνευση και την αξιολόγηση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης(GERD).



**Εικ. 5.5:** Πρωτότυπο κάψουλας με αισθητήρα pH που χρησιμοποιεί διαφορά τάσης για τη μέτρηση του pH και το μισού δακτυλίου ηλεκτρόδια για ανίχνευση αντίστασης

Μία αξιοσημείωτη πτυχή αυτού του σχεδιασμού είναι η ικανότητά του να συγκρατείται στο οισοφαγικό τοίχωμα μέσω ενός εξωτερικού μαγνήτη που τοποθετείται κοντά στο λαιμό. Αυτό μπορεί να είναι ένα πλεονέκτημα σε σχέση με την κάψουλα Medtronic Bravo, η οποία έχει σχεδιαστεί για τον ίδιο κλινικό στόχο αλλά απαιτεί λεπτές μεταλλικές αιχμές για προσάρτηση στο οισοφαγικό τοίχωμα.

Η θερμοκρασία μπορεί να μετρηθεί στο γαστρεντερικό σωλήνα από το VitalSense προσλήψιμο τηλεμετρικό φυσιολογικό σύστημα παρακολούθησης, που χρησιμοποιεί ένα θερμίστορ για αισθητήρα, καθώς και το σύστημα CorTemp pill που χρησιμοποιεί τη συχνότητα της ταλάντωσης ενός κρυστάλλου για αισθητήρα θερμοκρασίας. Άλλες κάψουλες μέτρησης του pH και της θερμοκρασίας περιλαμβάνουν την Philips iPill και ένα σχέδιο από van der Schaar et al. που μπορεί επίσης να αποβάλει μια μικρή ποσότητα υγρού. Δύο ακόμη κάψουλες με αισθητήρες περιλαμβάνουν την κάψουλα Lab-on-a-Pill, η οποία μπορεί να μετρήσει pH, αγωγιμότητα, και τα επίπεδα οξυγόνου, και μία πατενταρισμένη σχεδίαση γνωστή ως endocapsule Stanford, η οποία διακρίνεται για την ικανότητά της να διαβάσει οπτικά, χημικά, θερμοκρασία και pH. Άλλες πρόσφατες πατέντες κάψουλας βασίζονται σε βιοαισθητήρες.

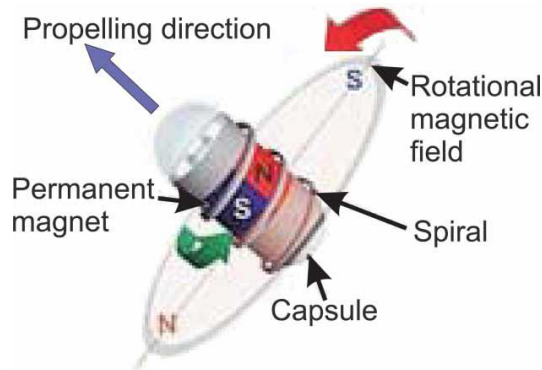
Έχει, επίσης, αναπτυχθεί έρευνα για την ανίχνευση αίματος στο έντερο και το στομάχι, μέσω μικροαισθητήρων. Ερευνητές από το project VECTOR, σε συνεργασία με την Healthcare Technology Partners GmbH και Sensocor Ltd. ανέπτυξαν ένα σύστημα που αποτελείται από μια κάψουλα ανίχνευσης αιμορραγίας (φαγώσιμη και εμφυτεύσιμη έκδοση), που επικοινωνεί με μια εξωτερική

οθόνη παρακολούθησης. Τα LED που βρίσκονται πάνω στην κάψουλα εκπέμπουν κόκκινο και μπλε φως, προσδιορίζοντας την παρουσία αίματος με μέθοδο μετάδοσης με φασματοσκοπία.

Άλλη διαγνωστική ικανότητα που θα ήταν χρήσιμο να ενσωματωθεί σε μία κάψουλα είναι η οπτική βιοψία. Η πρότυπη βιοψία του παχέος εντέρου απαιτεί σήμερα δέκα σχετικά μεγάλα ( $2 - 3\text{mm}^3$ ) δείγματα ιστού που πρέπει να ληφθούν από την ίδια θέση και να αναλυθούν μέσα σε 1-2 ώρες από τη συλλογή τους, προϋποθέσεις που δεν συνάδουν με τις λειτουργίες και τις ικανότητες μιας κινητής καταπόσιμης κάψουλας. Η οπτική βιοψία παρέχει μια πιθανή εναλλακτική λύση χρησιμοποιώντας τις ιδιότητες του φωτός για τη διάγνωση. Υποσχόμενες τεχνικές απεικόνισης για οπτική βιοψία περιλαμβάνουν ενδοσκόπηση φθορισμού, οπτική τομογραφία συνοχής, εστιακή μικρο-ενδοσκόπηση, φασματοσκοπία σκέδασης φωτός, φασματοσκοπία Raman, και η μοριακή απεικόνιση.

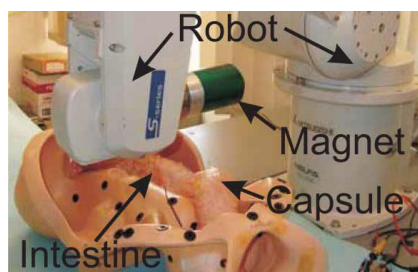
## 5.5 ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗΣ

### 5.5.1 Εσωτερικά



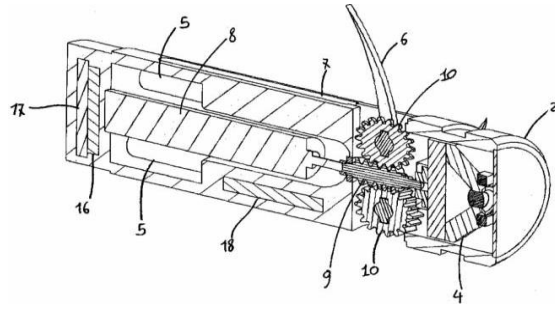
**Εικόνα 5.6:** Μαγνητική κάψουλα Olympus. Η κάψουλα ωθείται από ένα περιστρεφόμενο μαγνητικό πεδίο που προκαλεί μία ελικοειδή τροχιά στο εξωτερικό της κάψουλας για να αλληλεπιδρά με το εντερικό τοίχωμα.

### 5.5.2 Εξωτερικά



**Εικόνα 5.7:** Ένας εξωτερικός μαγνήτης συνδέεται στο άκρο ενός βιομηχανικού ρομπότ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ελιχθεί μια κάψουλα που περιέχει εσωτερικά μαγνήτες διαμέσου ενός ex-vivo έντερο χοίρο





**Εικόνα 5.8:** Εικόνα από μία πρόσφατη πατέντα για σχεδιασμό μιας υβριδικής κάψουλας που περιλαμβάνει εσωτερικούς μαγνήτες και ένα ενιαίο σύνολο τριών σκελών που ενεργοποιείται από έναν κινητήρα συνεχούς ρεύματος. Αυτό το ρομπότ έχει σχεδιαστεί ώστε να ενεργοποιείται κυρίως μέσω μαγνητικών πεδίων, με τα σκέλη του να χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν όταν χρειάζεται διάταση των ιστών και μετακίνηση της κάψουλας.



**Εικόνα 5.9:** Αριστερά: Πρωτότυπο κάψουλας που αναπτύχθηκε από Lenaerts et al. η οποία είναι ικανή να μεταδώσει 150mW μέσω επαγωγικής σύζευξης. Δεξιά: Το πρωτότυπο fluid-powered κάψουλας Toennies&Webster.



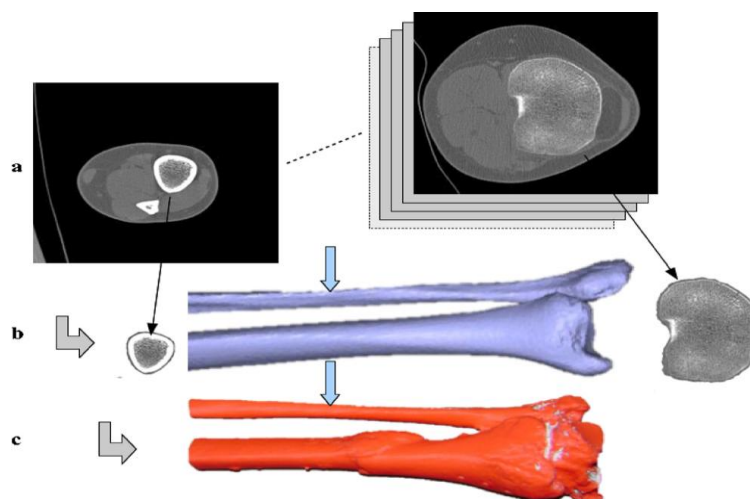
## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6:**

### **ΤΑΧΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΤΥΠΩΝ ΓΙΑ ΕΝΙΣΧΥΣΗ-ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ**

#### **6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η ιατρική απεικόνιση παρέχει 2D προβολές ή εικονικές 3D αναπαραστάσεις σε τέτοιες κλίμακες, που δεν είναι εύκολο να διακριθεί η τρίτη διάσταση. Οι λεπτομέρειες μπορεί να είναι κρυφές ή διαφορούμενες, με αποτέλεσμα όλες αυτές οι παραστάσεις να είναι στην πραγματικότητα απεικονίσεις 2D. Βοηθάνε την ορθοπεδική χειρουργική στην επιλογή, το σχεδιασμό και τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών, με την αναγνώριση της παθολογίας των οστών και των τραυμάτων, αλλά δεν επιτρέπουν την ακριβή ανάλυση των χωρικών σχέσεων, όπως ασυμμετρίες αρθρώσεων και πληροφορίες σχετικές με την κινηματική. Μια τεχνική που παρέχει μια απλή αξιολόγηση του μεγέθους και του όγκου εμφανίζει, επομένως, μεγάλο ενδιαφέρον.

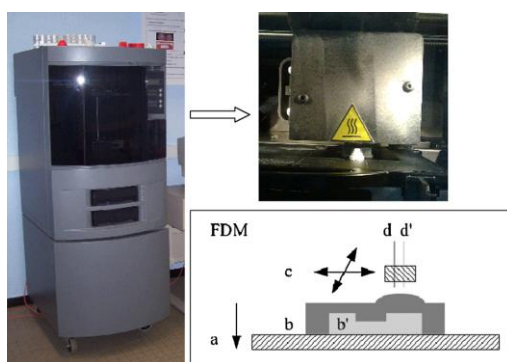
Η ταχεία πρωτοτυποποίηση είναι ένα μέσο για την παραγωγή μιας 3D ρεπλικας βασισμένης σε ψηφιακή μοντελοποίηση, και έχει εφαρμοστεί στην ιατρική από το 1990. Το ενδιαφέρον έγκειται στην εμφάνιση στη διάγνωση και το σχεδιασμό ή ακόμα και προσομοίωση μιας χειρουργικής επέμβασης, και στην παρουσίαση των διαδικασιών και προσαρμογή εμφυτευμάτων και / ή παρελκόμενων. Η τεχνική αυτή συχνά εφαρμόζεται για σύνθετες παθολογικές καταστάσεις, προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις ή συγκεκριμένους τομείς. Ωστόσο, λόγω των τεχνολογικών περιορισμών από την πρόσφατη πρόοδο στην αξονική τομογραφία, την πληροφορική και την πρωτοτυποποίηση, παρουσιάζεται η δυνατότητα για ευρύτερη χρήση και εφαρμογή, σε περισσότερες περιπτώσεις ρουτίνας. Στη συνέχεια παρουσιάζεται η τεχνολογία fused deposition modeling (FDM) στην ορθοπεδική και την τραυματολογία, απεικονίζοντας τις πιθανές επεκτάσεις του πεδίου εφαρμογής της.



**Σχήμα 6.1 :** Από την απεικόνιση στην παραγωγή πρωτοτύπου: μεθοδολογία. α) Τα αρχεία δεδομένων DICOM-3 (ιατρικές εικόνες) β)Επιλογή και ψηφιοποιημένη εικονική αναπαράσταση (π.χ.: η υγιής πλευρά) γ) 3D αντίγραφο από rapid prototyping (παράδειγμα: παθολογική πλευρά).

## 6.2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η κατασκευή ενός ανατομικού αντίγραφου (Εικ. 6.1) περιλαμβάνει τα δεδομένα CT για να καθοριστεί η γεωμετρία, την επεξεργασία των δεδομένων (ψηφιοποιημένη ανασυγκρότηση), και στη συνέχεια ταχεία πρωτοτυποποίηση (replica). Τα σημεία ενδιαφέροντος αποτελούν το λεπτό περίγραμμα σε κάθε εικόνα. Τα περιγράμματα στη συνέχεια συγκεντρώνονται για να ανακατασκευαστεί ο ψηφιακός φάκελος των οστών, χρησιμοποιώντας ειδικό λογισμικό RapidForm 2006TM (Inus Technology) ή MimicsTM (Materialise). Μετά την εξάλειψη των ανωμαλιών (οπές, ακρότατα, θόρυβος), δημιουργείται ένα 3D επιφανειακό αντικείμενο και μετατρέπεται σε ένα πρότυπο αρχείο δεδομένων 3D συμβατό με οποιοδήποτε λογισμικό CAD (CatiaTM, Dassault Systèmes; Mechanical DesktopTM, Autodesk; or ProEngineerTM, Parametric Technology Corporation). Ο ρόλος του γιατρού είναι να επιλέξει ή να προσαρμόσει την περιοχή που πρόκειται να κατασκευαστεί. Στο τέλος της ψηφιακής φάσης, ένα εικονικό μοντέλο του ασθενή είναι διαθέσιμο για την παραγωγή της ρεπλικας. Η τεχνική ταχείας πρωτοτυποποίησης FDM (Dimension BST768TM, Stratasys) επιλέχθηκε για την ευκολία χρήσης της, το λογικό της κόστος, την πλήρως αυτόνομη λειτουργία της και την απουσία ρύπανσης. Το τελικό προϊόν είναι ένα αντικείμενο από ακρυλονιτρίλιο βουταδιένιο στυρόλιο (ABS, χρησιμοποιείται για το πρωτότυπο και την υποστήριξή του) που είναι άκαμπτο, λειτουργικό και μπορεί να παραποιηθεί φυσικώς από τον ιατρό (Εικ. 2). Το πάχος του στρώματος (= ευκρίνεια) είναι ίσο με την διάμετρο του κλώνου, 0,254 mm.



**Εικ. 6.2:** Ταχεία πρωτοτυποποίηση με FDM. α) Τράπεζα (κάθετη κίνηση) β, β') Πρωτότυπο και υποστήριξη, γ) Κεφαλή έγχυσης και ακροφύσια (επίπεδη κίνηση), d και d') σκέλος πρωτοτύπου και υποστήριξη (ABS: ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρόλιο).

## 6.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το ενδιαφέρον της ταχείας κατασκευής πρωτοτύπων έγκειται, προφανώς, στο να δοθεί συγκεκριμένη μορφή στην πολύπλοκη γεωμετρία των ανατομικών δομών και τον ακριβή καθορισμό του όγκου των οστών, μέσω της εξατομικευμένης αντιγραφής 3D. Στη συνέχεια αξιολογείται η εφαρμογή της τεχνικής σε τρεις τύπους κλινικών περιπτώσεων, αντίστοιχα, που αφορούν οστεοτομία για επιφύσεις ψευδάρθρωσης, αρθροπλαστική ώμου και τροχιλοπλαστική του μηριαίου (Πίνακας 1).

Table 1 Rapid prototyping: production data.			
Clinical case	Epiphyseal malunion (tibia)	Arthroplasty (shoulder)	Trochleoplasty (trochlea, patella)
Processing time	2 h	2 h	2 h
Prototyping time	27 h	24 h	24 h
Replica height	200 mm	80 mm	90 mm
Volume of ABS used	500 cm <sup>3</sup>	120 cm <sup>3</sup>	300 cm <sup>3</sup>
Materials cost	€180 pre-tax	€45 pre-tax	€120 pre-tax

#### 6.4 ΨΕΥΔΑΡΘΡΩΣΗ ΕΠΙΦΥΣΗΣ

Η εφαρμογή της τεχνικής στην ψευδάρθρωση επίφυσης απεικονίζεται στην περίπτωση ενός 44 - ετών-άνδρα που πάσχει από κάταγμα επίφυσης-μετάφυσης στο εγγύς ένα τρίτο μιας οστεοσυντιθέμενης κνήμης(Εικ. 3). Το ελάττωμα που προέκυψε από τη μείωση στο οπίσθιο μεσαίο κύρτωμα απαιτεί διορθωτική οστεοτομία. Δύο αντίγραφα παρήχθησαν (η παθολογική πλευρά και η υγιής κατοπτρική) (Εικ. 4 ) και απέδειξαν αδιαμφισβήτητα ότι ο σχεδιασμός της πολύπλοκης οστεοτομίας για τη διόρθωση της ψευδάρθρωσης επιφύσεων επωφελήθηκε από την πραγματικής-κλίμακας μοντελοποίηση. Η ψηλάφηση του πρωτοτύπου επέτρεψε την ακριβή ποσοτικοποίηση των όγκων (Εικ. 4α), η οποία αποδείχθηκε πολύ χρήσιμη για τον καθορισμό των γραμμών οστεοτομίας. Η κατασκευή πρωτοτύπων είναι η μόνη που παρέχει τόσο ακριβή αναπαράσταση της ψευδάρθρωσης (το όφελος αυξάνεται με γεωμετρική πολυπλοκότητα). Το κατοπτρικό αντίγραφο παρέχει μια περαιτέρω αναπαράσταση της στοχευόμενης φυσιολογικής ανατομίας, δηλαδή ένα πρωτότυπο "καθρέφτης" που προέρχεται από μια ανεστραμμένη εικόνα της αντίθετης πλευράς χρησιμεύει ως πρότυπο για την "ιδανική" ανακατασκευή (Εικ.4β - γ) .



**Εικόνα 6.3:** Συντριπτικό κάταγμα επίφυσης-μετάφυσης στο εγγύς ένα τρίτο μιας οστεοσυντιθέμενης κνήμης: α) προ- β) μετεγχειρητικές απλές ακτινογραφίες



**Εικόνα 6.4:** Ρέπλικα κνήμης (FDM ABS) :α) μέση αρθρική ψευδάρθρωση μετά από περίπλοκο κάταγμα επίφυσης-μετάφυσης, β) δεξιά η κατοπτρική εικόνα της αριστερής κνήμης, γ) πίσω όψη

#### 6.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΩΜΟΥ

Η εφαρμογή στην αρθροπλαστική ώμου απεικονίζεται στην περίπτωση μιας 60-χρονης γυναίκας που παρουσιάζει αρθρίτιδα στον ώμο, το οποίο αντιμετωπίζεται με καθολική ανατομική αντικατάσταση. Το αντίγραφο ωμοπλάτης (Εικ. 5), έδωσε μια εξαιρετική εκτίμηση των διαθέσιμων

κύριων οστών, ενώ η αξονική τομογραφία πρότεινε πιθανά προβλήματα της εμφύτευσης που προκύπτουν από τη σοβαρή φθορά των αρθρώσεων, συγκρίνοντας με βάση την προσωπική γνώμη το διαθέσιμο όγκο των οστών ως προς το επιδιωκόμενο εμφύτευμα (το οποίο, άλλωστε, δεν πρέπει κατ' ανάγκη να είναι αποστειρωμένο). Ήταν επίσης δυνατό να γίνουν δοκιμές τοποθέτησης με γκλενόσφαιρες και βίδες, και επεμβάσεις στις διάφορες προοπτικές του πρωτοτύπου, επιτρέποντας την απεικόνιση της άρθρωσης η οποία αναμένεται, σύμφωνα με τη χειρουργική προσέγγιση. Ομοίως, τα εμφυτεύματα θα μπορούσαν να συγκριθούν εκ των προτέρων με την αντίστοιχη ρέπλικα-βραχίονα. Συνήθεις εικόνες αξονικής τομογραφίας τείνει, ωστόσο, να προτιμώνται για την αξιολόγηση της κεφαλής του βραχίονα σε περίπτωση ασηπτικής οστεονέκρωσης.



**Εικ. 6.5:** Πρωτότυπο άρθρωσης ωμοπλάτης (FDM ABS).

## 6.6 ΜΗΡΙΑΙΑ ΤΡΟΧΙΛΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Η εφαρμογή αυτή στην τροχilioπλαστική απεικονίζεται στην περίπτωση μιας 37-χρονης γυναίκας που παρουσιάζει μια εξαρθρωμένη συσπλαστική τροχιλία η οποία αλλοιώνει τα λειτουργικά αποτελέσματα που είχαν παρθεί από μία μετατόπιση του κυρτώματος κνημιαίου πριν από μερικά χρόνια. Οι ανωμαλίες στη γεωμετρία της μηριαίας τροχιλίας ποικίλουν, και ο προσδιορισμός χειρουργικών ενδείξεων απαιτεί την ταυτοποίηση τους μέσω ενδεδειγμένης ακτινολογικής εξέτασης. Όλα αυτά τα δεδομένα παρουσιάστηκαν σε δύο αντίγραφα (δεξιά και αριστερά τροχιλίας συν επιγονατίδα-Εικ. 6). Η υπέρμετρη ανακούφιση του εγγύς μέρους της τροχιλίας ήταν απόλυτα εμφανής και το μέγεθος μπορούσε να εκτιμηθεί ποιοτικά με ακρίβεια. Τα "σπηρούνια" (οδοντωτές παρυφές) και το διπλό περίγραμμα αναπαραστήθηκαν με μεγάλη ακρίβεια.



**Εικόνα 6.6:** Πρωτότυπο επιγονατίδας και περιβάλλοντων αυτής (FDM ABS), μονόπλευρα εξαρθρωμένη δυσπλαστική τροχιλία

## **6.7 ΔΙΑΦΟΡΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ**

Ο χειρουργικός σχεδιασμός που απαιτεί πολύπλοκους όγκους (όπως στην περίπτωση σοβαρής ψευδάρθρωσης επιφύσεων) διευκολύνεται από την ταχεία παραγωγή πρωτοτύπων. Η ένδειξη της μορφολογίας των οστών μέσω αξονικής τομογραφίας είναι μια πιθανή εφαρμογή και ιδιαίτερα επωφελής στο πεδίο της οστεοτομίας . Ένα πρωτότυπο μπορεί να κοπεί με πριόνι, να βιδωθεί ή να κολληθεί, επιτρέποντας ακριβή προσομοίωση των μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων. Οι εσωτερικές δομές αναπαράγονται πιστά όπως και οι εξωτερικές επιφάνειες. Στην ψευδάρθρωση, η χειρουργική προσέγγιση μπορεί να περιοριστεί χάρη στην εξαιρετική χωρική αναπαράσταση και την ικανότητα να επεξεργαστεί στην πράξη το αντίγραφο των περίπλοκων οστών , απλοποιώντας έτσι τις ενέργειες στο χειρουργείο . Χωριστά πρωτότυπα (έως 200 × 200 × 300 mm), μπορούν να συναρμολογηθούν μαζί για ανασύσταση μεγαλύτερων ανατομικών περιοχών. Ένα αντίγραφο μπορεί να παραχθεί σε λιγότερο από 48 ώρες.

Αυτό μπορεί να κάνει την τεχνική ακατάλληλη σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης στην τραυματολογία, αλλά επιδιώκεται να βελτιστοποιηθούν οι χρόνοι παραγωγής . Ένας τεχνικός είναι απαραίτητο για όχι περισσότερο από 2 ώρες, για να ασχοληθεί βασικά με την ψηφιοποίηση. Η πραγματική παραγωγή δεν απαιτεί ανθρώπινη παρουσία. Η τεχνολογική πρόοδος μειώνει διαρκώς τον παράγοντα του χρόνου. Ο θρυμματισμός και η μετατόπιση δεν εμποδίζουν την μοντελοποίηση των πρόσφατων καταγμάτων, καθώς η δομή στήριξης ( διαφοροποιείται ανάλογα με το χρώμα ) συγκρατεί τα θραύσματα μαζί. Η μοντελοποίηση οστεοπορωτικών ή νεκρωτικών ιστών παραμένει ανεπίλυτο ζήτημα: η υφή του πρωτοτύπου δεν είναι ποτέ ίδια με του πραγματικού οστού , και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη , ειδικά όταν η τεχνική εφαρμόζεται σε αρθροπλαστική.

Οι ασθενείς εκτιμούν ότι είναι σε θέση να δουν αυτά τα μοντέλα τα οποία βοηθούν στη διασφάλιση μιας πραγματικά ενημερωμένης συγκατάθεσης. Δεδομένου ότι οι μηχανές ταχείας πρωτοτυποποίησης που υπάρχουν στην αγορά καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα πεδίων, δεν υπόκεινται στις αυξημένες δαπάνες που συνδέονται με ειδικά ιατρικά όργανα. Έτσι οι τιμές είναι αρκετά λογικές, και συνεχώς μειώνονται ( D20 , 000 προ-φόρων για μια συσκευή FDM) . Φυσικά νέες εφαρμογές μπορούν να αναμένονται ( σε μη - οστικούς ιστούς) όπου τα ψηφιακά δεδομένα θα προέρχονται από MRI, ανοίγοντας νέους ορίζοντες.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: NANOTEΧΝΟΛΟΓΙΑ & ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

### **7.1 ΓΕΝΙΚΑ - NANOTEΧΝΟΛΟΓΙΑ**

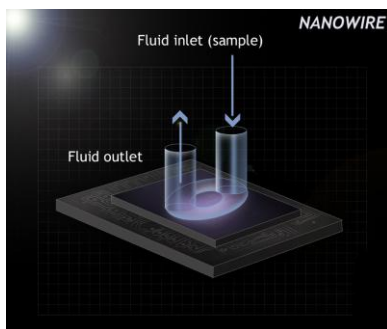
Η νανοτεχνολογία είναι ένα διεπιστημονικό πεδίο έρευνας που ενσωματώνει τη χημεία, τη μηχανική, τη βιολογία και την ιατρική. Πολλές χρήσιμες εφαρμογές νανοτεχνολογικές έχουν εντοπιστεί στη βιολογία του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των τεχνολογιών για την έγκαιρη διάγνωση των όγκων και των βιοδεικτών του καρκίνου, καθώς και την ανάπτυξη των θεραπευτικών προσεγγίσεων που είναι αδύνατο να επιτευχθούν με τη χρήση συμβατικών τεχνολογιών.

Η καινοτομία στον τομέα της νανοτεχνολογίας είναι απαραίτητη. Το πεδίο της, ως εκ τούτου, χαρακτηρίζεται από τη συνεχή ανάπτυξη και εξέλιξη και συνδέεται με τα εμπόδια στην ανάπτυξη ενός προϊόντος. Ως αποτέλεσμα αυτών των προσπαθειών, νανο-σύρματα, νάνο-πρόβολοι, κβαντικές τελείες, νάνο-κοχύλια, δενδριμερή, λιποσώματα, νάνο-πυραμίδες, και νάνο-gels χρησιμοποιούνται σε διαγνωστικές ή θεραπευτικές εφαρμογές στην έρευνα για τον καρκίνο.

### **7.2 NANO-ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Τα νανο-καλώδια που χρησιμοποιούνται σε διαγνωστικές συσκευές προτιμώνται καθώς παρέχουν ισχυρές πλατφόρμες για την υπερευαίσθητη και άμεση ηλεκτρική ανίχνευση των βιολογικών και χημικών ειδών. Τα νανο-καλώδια μπορούν να οδηγηθούν μέσω ενός μικρο-καναλιού ροής, και όπως τα σωματίδια ρέουν μέσω μικρο-καναλιών, οι αισθητήρες νανο-καλωδίων συλλέγουν τις ενδείξεις των μορίων αυτών των σωματιδίων και μετατρέπουν τις πληροφορίες σε ένα σήμα.

Για παράδειγμα μια συσκευή με νανο-καλώδια από Si μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία μεταβαλλόμενων γονιδίων που σχετίζονται με την ασθένεια και να βοηθήσει τους ερευνητές να εντοπίσουν τη θέση αυτών των γενετικών αλλαγών.



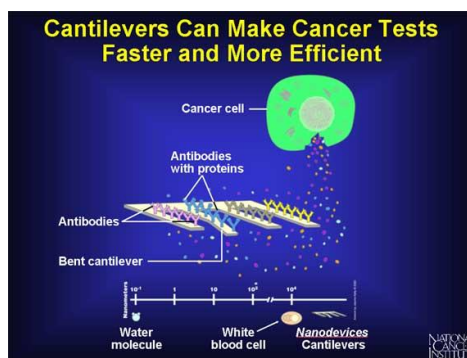
**Εικόνα 7.1:** Σχηματική απεικόνιση τυπικού επίπεδου βιοσίστιμης αισθητήρα νανοκαλωδίων με ενσωματωμένο σύστημα παράδοσης δείγματος μικρο-ρευστού. Το σχήμα αντιπροσωπεύει μια συσκευή με νανοκαλώδια από Si που λειτουργεί ως αισθητήρας με υποδοχείς όπου η σύνδεση των συμπλοκοποιητών προκαλεί μία μείωση στην αγωγιμότητα.

Η παρασκευή νανο-καλωδίων από βιοαισθητήρα πυριτίου (SiNW) δίνει τη δυνατότητα να ανιχνευτούν ταυτόχρονα πολλαπλοί βιοδείκτες του καρκίνου σε μια ενιαία ευέλικτη πλατφόρμα

ανίχνευσης. Η ανίχνευση σε πραγματικό χρόνο των τριών δεικτών καρκίνου (προστάτη-ειδικό αντιγόνο, καρκίνο εμβρυϊκού αντιγόνου και βλεννίνη-1) υλοποιήθηκε και αποδείχθηκε χρησιμοποιώντας SiNW βιοαισθητήρες με τρία συγγενή αντισώματα. Η ταυτόχρονη ανάλυση υψηλής ευαισθησίας των πολλαπλών βιοδεικτών θα μπορούσε να διευκολύνει περαιτέρω την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου. Αυτή η μελέτη περιγράφει τη σύνθεση ευθυγραμμισμένων συστοιχιών νανο-συρμάτων ZnO χρησιμοποιώντας διεργασίες ατμού-στερεού. Η ανάπτυξη νανοςυρμάτων από ευθυγραμμισμένες συστοιχίες παίζει σημαντικό ρόλο στη νανο-βιοτεχνολογία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βιοαισθητήρες, κυτταρική χειραγώγηση, και τη μετατροπή της μηχανικής ενέργειας σε ηλεκτρική ενέργεια για την τροφοδότηση νάνο-συσκευών.

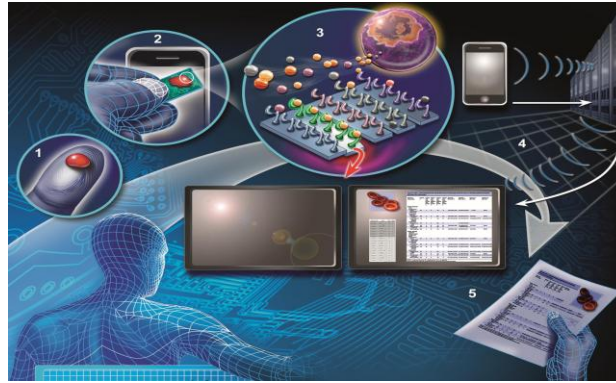
### **7.3 «CANTILEVERS» ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.**

Τα καινοτόμα νανο-cantilevers επιτρέπουν την ποσοτική μέτρηση των χαμηλών επιπέδων ορισμένων μορίων. Τα νάνο-cantilevers συστήματα περιλαμβάνουν μια μικροσκοπική εύκαμπτη δενδροειδή κατασκευή που μοιάζει με μια σειρά από σανίδες κατάδυσης, οι οποίες παρέχουν μια γρήγορη και ευαίσθητη ανίχνευση. Οι φυσικές ιδιότητες των προβόλων αλλάζουν ως αποτέλεσμα ενός δεδομένου φαινομένου και μπορούν να διαβαστούν σε πραγματικό χρόνο. Μία παραμόρφωση σε έναν νάνο-πρόβολο και μία συχνότητα συντονισμού μπορούν να εμφανιστούν με μικρή ευαισθησία από τη δέσμευση ενός επιφανειακά ακινητοποιημένου αντιδρώντος συγγενείας μίας πρωτεΐνης ενός βιοδείκτη ή ενός νουκλεϊκού οξέος (μέσω υβριδισμού). Για παράδειγμα, ένας πρόβολος επικαλυμμένος με αντισώματα μπορεί να δεσμεύσει επιλεκτικά ένα ή περισσότερα συγκεκριμένα μοριακά προϊόντα που εκκρίνονται από ένα κύτταρο καρκίνου.



**Εικόνα 7.2:** Εφαρμογή των «cantilevers» σε εξετάσεις καρκίνου

Αυτή η ανίχνευση μπορεί να συνδυαστεί με τα σύγχρονα εργαλεία επικοινωνίας (όπως smart phones) και να παρέχει μια εξατομικευμένη και σε πραγματικό χρόνο διάγνωση για αιματολογικούς δείκτες διαφόρων νόσων. Έτσι, οι ασθενείς θα έχουν τη μοναδική δυνατότητα να έχουν πρόσβαση σε πραγματικό χρόνο στο δικό τους επίπεδο φλεγμονής.



**Εικόνα 7.3:** Σχηματικό διάγραμμα που απεικονίζει ένα παράδειγμα εφαρμογής της νανοτεχνολογίας στην ιατρική. (1) Οικιακές - Δοκιμές, (2) Lab-on-a-chip τεχνολογίες, και (3) τεχνολογίες cantilever. Ένας ασθενής με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD= inflammatory bowel disease) υποβάλλεται σε θεραπεία που θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιήσει ένα έξυπνο τηλέφωνο για να στείλει τα αποτελέσματα ενός τεστ στο σπίτι σε έναν διακομιστή για επεξεργασία (4), με τον τρόπο αυτό παρακολουθείται το επίπεδο της φλεγμονής του ασθενούς από το γιατρό (5). Τέτοιες τεχνικές θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την προσαρμογή της δοσολογίας με στόχο τη βελτιστοποίηση της θεραπείας.

Δύο εξισώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν την συμπεριφορά ενός μικρο-ηλεκτρομηχανικού συστήματος (MEMS) προβόλου. Η πρώτη είναι ο τύπος Stoney, που αφορά την τελική παραμόρφωση του cantilever  $\delta$  στην εφαρμοσμένη τάση  $\sigma$ :  $\delta = \frac{3\sigma(1-\nu)}{E} \left(\frac{L}{t}\right)^2$ , όπου  $\nu$  είναι

ο λόγος Poisson,  $E$  το μέτρο ελαστικότητας,  $L$  είναι το μήκος της δοκού, και  $t$  είναι το πάχος του προβόλου. Πολύ ευαίσθητες οπτικές και χωρητικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για τη μέτρηση των αλλαγών στην στατική παραμόρφωση μιας δοκού cantilever σε έναν αισθητήρα DC. Το ελατήριο-πρόβολος σταθεράς  $k$  συναρτάται με τις διαστάσεις και τις σταθερές του υλικού του προβόλου,

σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση:  $k = \frac{F}{\delta} = \frac{Ewt^3}{4L^3}$ , όπου  $F$  είναι η δύναμη και το  $w$  είναι το πλάτος προβόλου. Η σταθερά του ελατηρίου σχετίζεται με την συχνότητα συντονισμού του προβόλου  $\omega_0$  από το συνήθη τύπο αρμονικής ταλάντωσης,  $\omega_0 = \sqrt{k / m_{equivalent}}$ .

Μία αλλαγή στην δύναμη που εφαρμόζεται σε έναν πρόβολο μπορεί να μετατοπίσει τη συχνότητα συντονισμού. Η μετατόπιση της συχνότητας μπορεί να μετρηθεί με τρομερή ακρίβεια χρησιμοποιώντας ετερόδυνες τεχνικές. Αυτές οι αλλαγές αποτελούν τη βάση για τη cantilever αισθητήρες εναλλασσόμενου ρεύματος. Οι cantilevers χρησιμοποιούνται κυρίως στο πλαίσιο της ατομικής δύναμης στη μικροσκοπία (AFM= atomic force microscopy). Τα AFM όργανα αποτελούνται από έναν πρόβολο με μια αιχμηρή άκρη (καθετήρα), που σαρώνεται πάνω από μια επιφάνεια του δείγματος. Ο πρόβολος είναι συνήθως από πυρίτιο ή νιτρίδιο πυριτίου με ακτίνα καμπυλότητας στην άκρη της τάξης των νανομέτρων. Καθώς η άκρη του έρχεται σε επαφή με την επιφάνεια του δείγματος, οι δυνάμεις μεταξύ της άκρης και του δείγματος παράγουν εκτροπή του προβόλου σύμφωνα με το νόμο του Hooke.

Ανάλογα με τις συνθήκες, οι δυνάμεις που μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας μέτρησης AFM θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν τη μηχανική δύναμη επαφής, τις δυνάμεις van der Waals, τις τριχοειδείς δυνάμεις, τις δυνάμεις χημικών δεσμών, τις ηλεκτροστατικές δυνάμεις, δυνάμεις

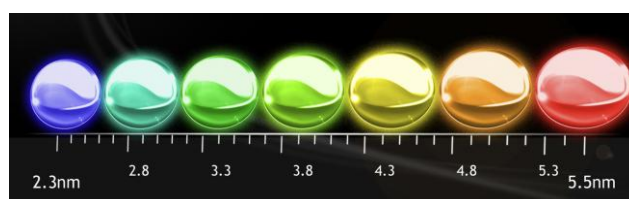


επιδιαλύτωσης και μαγνητικές δυνάμεις. Εκτός από αυτές τις δυνάμεις, άλλες ποσότητες μπορούν να μετρηθούν χρησιμοποιώντας εξειδικευμένους τύπους ανιχνευτών (όπως σάρωση με θερμικά μικροσκόπια). Τυπικά, η παραμόρφωση του προβόλου μετράται χρησιμοποιώντας ένα σημείο του λέιζερ που ανακλάται από την επιφάνεια κορυφής του προβόλου πάνω σε μία συστοιχία φωτοδίοδων.

Άλλες μέθοδοι ανίχνευσης συμπεριλαμβάνουν οπτική συμβολομετρία και χωρητικούς αισθητήρες, και προβόλους πιεζοηλεκτρικών αντιστάσεων. Οι τεχνικές AFM παρέχουν επίσης πληροφορίες σχετικά με την παρουσία ή απουσία μιας ένωσης, καθώς και των συγκεντρώσεων. Η τεχνολογική επανάσταση που λαμβάνει χώρα από τους νάνο-προβόλους βασίζεται στην εξαιρετική τους ικανότητα για πολυπλεξία. Σε μία μελέτη, χρησιμοποιούνται μικροπρόβολοι για την ανίχνευση πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (SNPs) σε ένα 10-μερές ολιγονουκλεοτίδιο στόχου DNA, χωρίς την ανάγκη για εξωγενή φθορισμό ή ραδιενεργές επισημάνσεις. Η εφαρμογή αυτή διερευνάται για εφαρμογές που σχετίζονται με μόρια καρκίνου που μπορεί να υπάρχουν σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Οι πρόβολοι-cantilevers είναι, ως εκ τούτου, τρομερά χρήσιμα εργαλεία για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου.

#### **7.4 ΚΒΑΝΤΙΚΕΣ ΤΕΛΕΙΕΣ ΣΕ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ**

Οι κβαντικές τελείες (Quantum dots (QDs)) είναι κρύσταλλοι νάνο-ημιαγωγών που συντίθενται εύκολα και παρέχουν χαρακτηριστικές ιδιότητες που είναι κάτι ενδιάμεσο μεταξύ των ιδιοτήτων των μεγάλων ημιαγωγών και των διακριτών μορίων. Οι διάμετροι των QDs κυμαίνονται από 2 έως 10 nm. Επιδεικνύουν κβαντισμένα επίπεδα ενέργειας και το μέγεθος τους εξαρτάται από τις ιδιότητες φθορισμού. Οι φθορίζουσες ιδιότητες των QDs είναι κατάλληλες για τη στόχευση του καρκίνου και για εφαρμογές απεικόνισης.



**Εικόνα 7.4:** Εικονογράφηση του κύριου οπτικού χαρακτηριστικού των κολλοειδών κβαντικών τελειών: το χρώμα τους. Κβαντικές τελείες από το ίδιο υλικό, αλλά με διαφορετικά μεγέθη, μπορεί να εκπέμπουν φως σε διάφορα χρώματα. Η φυσική αιτία είναι το φαινόμενο της κβαντικής συγκράτησης-απορρόφησης.

Τα σωματίδια νάνο-ημιαγωγών μπορούν να συσσωρεύονται σε μία θέση-στόχο λόγω της ενισχυμένης διαπερατότητας και δυνατότητας διατήρησή τους σε μία θέση όγκου. Η στοχευμένη συσσώρευση των QDs έχει αποδειχθεί πειραματικά in vitro σε ένα μοντέλο ξενο-μοσχεύματος που περιλαμβάνει μία κυτταρική γραμμή καρκίνου ανθρώπινου προστάτη σε ποντικούς. Τα ογκο-γονίδια μπορούν να ανιχνευθούν χρησιμοποιώντας μια προσεκτικά σχεδιασμένη σειρά των QDs. Τα QDs σε συνδυασμό με διακριτά φάσματα εκπομπής μπορούν να είναι διακοσμημένα με διακριτές ειδικές ετικέτες DNA έτσι ώστε ένα φάσμα εκπομπής να σχετίζεται με μία συγκεκριμένη και μοναδική ακινητοποιημένη ετικέτα DNA. Τα επισημασμένα με ετικέτα DNA QDs επωάζονται στη συνέχεια με ένα άγνωστο δείγμα DNA, και οι ετικέτες του DNA υβριδοποιούνται σε τμήματα του δείγματος της

αλληλουχίας DNA που σχετίζεται με την ασθένεια (το ογκογονίδιο). Ο φωτισμός των QDs-επισημασμένων DNA έχει ως αποτέλεσμα την εκπομπή ενός μοναδικού barcode, προσδιορίζοντας έτσι την αλληλουχία.

Αυτή η τεχνολογία χρησιμοποιείται για να αναπτύξει μια μέθοδο για την ανίχνευση πολλών μοριακών δεικτών ταυτόχρονα ("πολυπλεξίας") σε ένα δείγμα ιστού και μόνο. Οι προκύπτουσες εικόνες του ιστού του παχέος εντέρου ελέγχθηκαν ως προγνωστικός δείκτης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Το πλήρες φάσμα των QDs επιτρέπει τη δημιουργία μοναδικών ετικετών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό αρκετών περιοχών του DNA ταυτόχρονα. Η ευελιξία των μεθόδων που βασίζονται σε QDs είναι σημαντική για την ανίχνευση του καρκίνου, η οποία πρόκειται να επιτευχθεί από τη συσσώρευση πολλών ανεξάρτητων αλλαγών του DNA εντός ενός κυττάρου. Τα QDs πλεονεκτούν επειδή η χορήγηση ενός σκευάσματος QDs είναι μη επεμβατική και εξαλείφει την ανάγκη για μια βιοψία. Ωστόσο, η τοξικότητά τους παραμένει μια σημαντική ανησυχία για κλινικές εφαρμογές.

## **7.5 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Σήμερα, το κομβικό επίπεδο του καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να προσδιοριστεί αξιόπιστα μόνο με ιστοπαθολογικές εξετάσεις ενός δείγματος από εκτομή. Νέες μέθοδοι για τα διεγχειρητικά στάδια θα πρέπει να καθοδηγούν τη χειρουργική εκτομή ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Νανοδομές MRI εμφανίζουν μεγάλες δυνατότητες για χρήση στην in vivo απεικόνιση και τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Νανοδομές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να τροποποιήσουν συμβατικούς παράγοντες αντίθεσης, όπως γαδολίνιο, ή παράγοντες απεικόνισης, όπως το οξείδιο του σιδήρου, σε μια προσπάθεια να ενισχυθεί η διαγνωστική ισχύς της κλινικής απεικόνισης. Όχι μόνο βελτιώνουν οι νανοδομές τα χαρακτηριστικά που παρατηρούνται σε συμβατική απεικόνιση MRI, αλλά παρέχουν και μια ευκαιρία να αλλάξουν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση και τη διαχείριση καρκίνου του παχέος εντέρου.

## **7.6 ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ NIRF (NEAR-INFRARED FLUORESCENCE IMAGING) ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ QDS**

Η ημι-υπέρυθη απεικόνιση φθορισμού (NIRF) υπόσχεται μια νέα τροπή στην CRC (colorectal cancer) απεικόνιση. Η NIRF μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση γαστρεντερικών παθήσεων, όπως CRC, επειδή η τρέχουσα κλινική αξιολόγηση του CRC περιλαμβάνει εξετάσεις οπτικών ινών στις αυλωτές επιφάνειες. Η μέθοδος διεγχειρητικού φθορισμού χρησιμοποιώντας φυσικούς βιοδείκτες φθορισμού ή ανιχνευτές όγκου μέσω φθορισμού μπορεί να προσφέρει ένα πρακτικό μέσο για τη σταδιακή εγχείριση του λεμφαδένα. Η νανο-τεχνολογία μπορεί να ενισχύσει σημαντικά τη χρήση αυτών των ανιχνευτών φθορισμού. Το επίπεδο της θεραπείας μπορεί να βελτιωθεί με καλύτερες ενδοσκοπικές τεχνικές απεικόνισης χρησιμοποιώντας NIRF μεθόδους, όπως συντονισμένες κβαντικές τελείες. Πράγματι, έχει εξετασθεί ένα μοντέλο ποντικού με καρκίνο του παχέος εντέρου χρησιμοποιώντας μία μέθοδο NIRF.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΕΣ ΤΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΟΣ**

### **8.1 MirOculus – ΑΝΑΛΥΣΗ micro-RNA**

Η ομάδα mirOculus, που αποτελείται από τη μεταδιδακτορική ερευνήτρια Μοριακής Βιολογίας στο Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ) Φωτεινή Χριστοδούλου και άλλους ερευνητές από το εξωτερικό αναπτύσσουν μια καινοτομία που μπορεί να επιφέρει μεγάλο καλό στον άνθρωπο. Συγκεκριμένα, η συσκευή τους στοχεύει στο να «ψαρεύει» τα micro-RNA στον ανθρώπινο οργανισμό.

Τα micro-RNA αποτελούν ένα «καυτό» ερευνητικό πεδίο, καθώς μετά το 2008, οπότε και έγινε η απομόνωσή τους στο περιφερικό αίμα, φάνηκε πως μπορούν να αποτελέσουν σημαντικούς δείκτες σε ό,τι αφορά τόσο την υγεία όσο και την ασθένεια. Έχει βρεθεί, για παράδειγμα, πως σε περίπτωση ηπατοτοξικότητας εκφράζεται υπέρ το δέον στον οργανισμό ένα micro-RNA που ονομάζεται micro RNA-122, ενώ το micro-RNA-21 δίνει το "παρών" σε όλες τις κακοήθειες νεοπλασίες. Γι' αυτό το λόγο, οι ερευνητές δημιούργησαν το πρωτότυπο μιας συσκευής (ονομάζεται MIR.I.AM) η οποία μέσα σε μία ώρα και με κόστος που ελπίζεται ότι μελλοντικά δεν θα ξεπερνά τα 100 δολάρια θα δείχνει όχι μόνο αν ένας ασθενής εμφανίζει καρκίνο αλλά και τον υπότυπο, καθώς και το στάδιο της νόσου του. Ήδη έχει επιτευχθεί η διάγνωση 48 διαφορετικών τύπων καρκίνου με βάση την έκφραση 284micro-RNA.



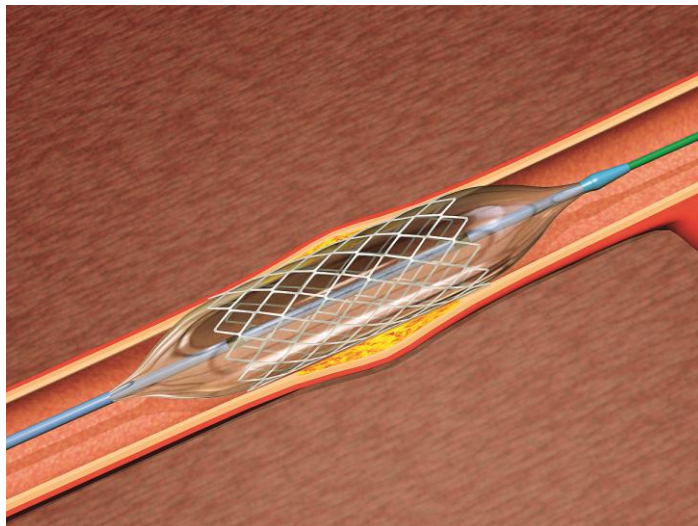
**Εικόνα 8.1:** Συσκευή MIR.I.AM των MirOculus

Το κόστος της συσκευής που δημιούργησε η ομάδα είναι της τάξεως των 500 δολαρίων, τη στιγμή που ένα αντίστοιχο μηχάνημα σήμερα κοστίζει τουλάχιστον 20.000 δολάρια. Προς το παρόν οι ερευνητές έχουν δοκιμάσει το πρωτότυπο και είδαν ότι αυτό λειτουργεί. Εχουν επίσης διεξαγάγει πειράματα σε πλάσμα αίματος ποντικών με καρκίνο του ήπατος και με «όπλο» τη συσκευή τους εντόπισαν διαφορετική έκφραση των microRNA στα ποντίκια με τη νόσο σε σύγκριση με υγιή.

Επίσης, είναι σημαντικό ότι τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εξέταση θα μπορούν να καταγράφονται από την κάμερα ενός smartphone (η οποία θα παρακολουθεί την παραγωγή ιονίζοντος φωτός από τη συσκευή, καθώς η παρουσία και ένταση φθορισμού αντιστοιχεί στη σχετική ποσότητα ενός microRNA/βιοδείκτη στο αίμα) και οι εικόνες θα αποστέλλονται σε λογισμικό cloud, ώστε να ολοκληρώνεται η ανάλυση που επιτρέπει τη διάγνωση.

## 8.2 ΚΑΛΟΣ «ΜΕΓΑΛΟΣ ΑΔΕΛΦΟΣ» ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΣ

Φοιτητές του Πολυτεχνείου ένωσαν τις δυνάμεις τους με τους καρδιοχειρουργούς, αναπτύσσοντας μια καινοτόμο ιδέα η οποία μπορεί ίσως κάποια ημέρα να βοηθήσει εκατομμύρια καρδιοπαθείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις μπαϊπάς (αορτοστεφανιαία παράκαμψη) ή σε τοποθέτηση στεντ.



**Εικόνα 8.2:** «Έξυπνα» στεντ τα οποία θα ειδοποιούν τον γιατρό για την κατάσταση του ασθενούς

Η ιδέα είναι το αποτέλεσμα της συνεργασίας του Εργαστηρίου Κινητών Ραδιοεπικοινωνιών στη Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του ΕΜΠ (καθηγητής Φίλιππος Κωνσταντίνου) με τον διευθυντή Καρδιοχειρουργικής του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών κ. Μιχάλη Κανταρτζή (συμμετείχαν επίσης οι διδάκτορες του ΕΜΠ Αθ. Μαρούσης, Δ. Κομνάκος, Κ. Μαλλιάρτος, Κ. Κακόγιαννης καθώς και ο διπλωματούχος ηλεκτρολόγος-μηχανικός του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Μ. Μανίκας).

Ύστερα από μια επέμβαση τοποθέτησης στεντ ή μετά το μπαϊπάς οι ασθενείς παρακολουθούνται από τους θεράποντες ιατρούς τους με έμμεσο τρόπο (βάσει άλλων μετρήσεων που δείχνουν την κατάσταση του οργανισμού) και όχι μέσω της άμεσης παρακολούθησης των εμφυτευμάτων εντός του σώματος. Ωστόσο, στις περιπτώσεις τοποθέτησης στεντ, στένωση παρατηρείται ως και στο 30% των ασθενών μέσα στο πρώτο εξάμηνο από την επέμβαση. Συνήθως ο ασθενής φθάνει στον γιατρό όταν εμφανίσει συμπτώματα, τότε όμως είναι πια αργά, αφού η στένωση αποτελεί γεγονός. Έτσι, λοιπόν, αποφασίσθηκε να καλυφθεί αυτό το κενό της παρακολούθησης.

Αυτό υλοποιήθηκε μέσω της ενσωμάτωσης στα εμφυτεύματα ενός ολόκληρου συστήματος που παίζει τον ρόλο ενός καλού «Μεγάλου Αδελφού». Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει αισθητήρες, μικροελεγκτή, κεραία και ειδική πρόβλεψη σε ό,τι αφορά την ενεργειακή κατανάλωση. Μπορεί να ενσωματωθεί στα στεντ αλλά και στα άκρα των μοσχευμάτων καταγράφοντας το τι ακριβώς συμβαίνει εντός του οργανισμού. Η λογική είναι κάποια ημέρα, κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης του ασθενούς στον καρδιολόγο, ο γιατρός να περνά με ένα... σκάνερ τον ασθενή, να λαμβάνει όλα τα δεδομένα και έτσι να έχει μια συνολική εικόνα για το τι συμβαίνει εντός του, γεγονός που αναμένεται να προσφέρει πολλά στην πρόληψη των επαναστενώσεων. Το hi-tech αυτό σύστημα δεν είναι πάντως ολοκληρωμένο και, σύμφωνα με τους ερευνητές, η χρηματοδότηση της δουλειάς τους

με προγράμματα όπως αυτό του ΣΦΕΕ αναμένεται να δώσει μια γερή «ένεση» ώστε να μετουσιωθεί η θεωρία σε πράξη.

### **8.3 ΠΝΕΥΜΟ - ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΙΝΗΤΟ**

Ενα φορητό σπιρόμετρο - όργανο για τον έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας - το οποίο λειτουργεί μαζί με το έξυπνο κινητό του χρήστη είναι η πρόταση μιας «ανεξάρτητης» ομάδας ερευνητών. Το Pneumo, όπως το ονομάζουν, δεν χρειάζεται μπαταρίες και συνεργάζεται ασύρματα με το smartphone. Η χρήση του σε συνδυασμό με την κατάλληλη εφαρμογή θα επιτρέπει σε άτομα με αναπνευστικά προβλήματα όπως το άσθμα ή η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) να παρακολουθούν εύκολα την κατάσταση της υγείας τους και να ρυθμίζουν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τη φαρμακευτική αγωγή τους σε συνεργασία με τον γιατρό τους.

Η πρόταση αποτελεί παγκόσμια πρωτοτυπία αφού αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει κάτι αντίστοιχο στην αγορά.



**Εικόνα 8.3:** Φορητό σπιρόμετρο

Τα σπιρόμετρα περιορίζονται μόνο στα γραφεία των γιατρών, στοιχίζουν μεγάλα ποσά και είναι δύσχρηστα για έναν καθημερινό χρήστη - αυτός είναι μάλιστα και ο λόγος που έχουν μείνει αρκετά στάσιμα τα φαρμακευτικά πρωτόκολλα που σχετίζονται με το άσθμα.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9:**

### **ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΓΟΡΑΣ & ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ**

#### **9.1 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ**

Οι προβλέψεις για τα επόμενα χρόνια αναφέρονται προφανώς σε συνολική ανάπτυξη. Το βάρος της «Affordable Care Act» θα πέσει αισθητά σε καρδιακές και ορθοπεδικές περιοχές, οι οποίες με τη σειρά τους θα επιβραδύνουν την ανάπτυξη λόγω της αυξανόμενης ζήτησης να αποδειχθούν τα κλινικά οφέλη και να μειωθεί το κόστος. Ωστόσο, ο τομέας της νευροδιέγερσης θα αυξηθεί με ταχύτερους ρυθμούς, καθώς οι ιατρικές τεχνολογίες κινούνται περισσότερο σε περιοχές της θεραπευτικής παρέμβασης, όπου τα μικρά μόρια και οι βιολογικές προσεγγίσεις βιολογικών προσεγγίσεων ήταν λιγότερο επιτυχείς, όπως για παράδειγμα οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες και ο ομαλός έλεγχος των μυών.

Όπως και παλαιότερα, οι βασικές επιρροές είναι νομοθετικές και οικονομικές. Ωστόσο παρατηρείται ότι τα επόμενα χρόνια αυτοί οι παράγοντες βάζουν ακόμα έναν παράγοντα στο «παιχνίδι», τον ασθενή ως καταναλωτή. Σε τομείς όπου ο ασθενής έχει σημαντική επιρροή στην απόφαση αγοράς, οι εταιρείες που προσαρμόζουν ένα χαρτοφυλάκιο με επίκεντρο τον ασθενή, θα έχουν αυξημένη ανάπτυξη, ενώ οι υπόλοιπες θα εμφανίσουν σταθερή ανάπτυξη ή ακόμα και ύφεση.



**Εικόνα 9.1**

Η ανάπτυξη των ιατρικών προϊόντων που χρησιμοποιούν τεχνολογίες αιχμής που γεφυρώνουν διάφορους κλάδους θα επιβραδυνθεί από την αβεβαιότητα που περιβάλλει τη νομοθετική-ρυθμιστική οδό, ακόμα και αν να γνωρίζουν σε ποιους ρυθμιστικούς φορείς αναφέρονται. Ωστόσο, αναμένεται να φανεί αν οι νέοι κανόνες του FDA γύρω από την 510k διαδικασία, το οποίο εισήχθη το 2012, θα αντιμετωπίσει με επιτυχία τις προκλήσεις αυτές.

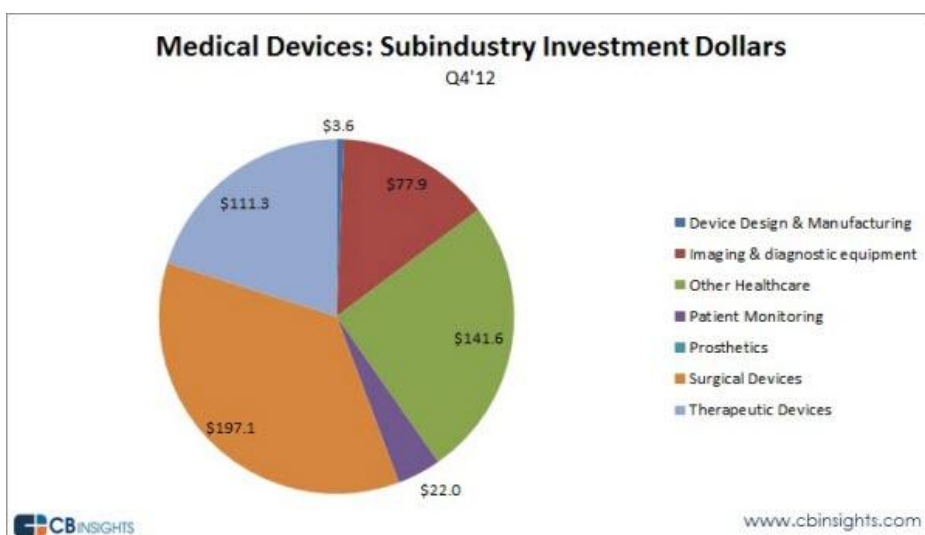
Η οικονομική πίεση επιβραδύνει την ανάπτυξη, καθώς οι πελάτες γίνονται πιο ευαίσθητοι σε θέματα όπως προκύπτει από την «Affordable Care Act». Προβλέπεται μια αυξημένη εστίαση στην τεκμηριωμένη ιατρική. Οι εταιρείες ιατρικών τεχνολογιών στις ΗΠΑ θα αντιμετωπίσουν μεγαλύτερες οικονομικές πιέσεις ως αποτέλεσμα της φορολόγησης ιατρικών συσκευών που αναμένεται να εφαρμοστεί. Βέβαια οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης έχουν κάνει σαφές ότι δεν θα δεχθούν να περάσει αυτός ο νόμος σε αυτούς. Ωστόσο, οι πιέσεις αυτές από το κόστος φέρνουν στην επιφάνεια νέες ευκαιρίες, δηλαδή αύξηση της ανάπτυξης νέων τεχνολογιών που επιτρέπουν τη δημιουργία νέων τύπων προϊόντων με αποδεδειγμένα οφέλη, καθώς και την επέκτασή τους σε αναδυόμενες αγορές

Η υγειονομική περίθαλψη στις αναπτυσσόμενες αγορές υφίσταται μια μεταμόρφωση, και όπως κάθε διαδικασία μεταμόρφωσης μπορεί να είναι απότομη και οδυνηρή, αλλά είναι αναγκαίο κακό για την



επιβίωση σε αυτό το νέο οικοσύστημα. Στο πλαίσιο της υγειονομικής περίθαλψης, το νέο οικοσύστημα αποτελείται από έναν αυξανόμενο πληθυσμό που υποφέρει από χρόνιες και δαπανηρές ασθένειες.

Δεν υπάρχει καμία αμφισβήτηση ότι οι εθνικές δαπάνες στην υγεία είναι πολύ υψηλές, και έτσι μειώσεις κόστους απαιτούνται ώστε να πάρουν οι ασθενείς την υγειονομική περίθαλψη που δικαιούνται. Τα τελευταία χρόνια, η παρατήρηση αυτή έχει δημιουργήσει ένα σύννεφο απαισιοδοξίας πάνω τις εταιρείες ιατρικής τεχνολογίας, αλλά φέτος υπήρξε μια σημαντική παρατήρηση αλλαγής της διάθεσης των εν λόγω εταιρειών, αναγνωρίζοντας την ανάγκη για καινοτομία. Οι μεγάλες πολυεθνικές εταιρείες έχουν αρχίσει να προσεγγίζουν νέους εταίρους και νέους τρόπους επιχειρηματικής δραστηριότητας, είτε πρόκειται για καινοτόμες διαδικασίες E&A, είτε για ανοικτές συμπράξεις καινοτομίας, πρόσβασης στην αγορά, ή επιχειρηματικά μοντέλα. Στελέχη από την παγκόσμια βιομηχανία ιατρικών συσκευών (55%) αναμένουν αύξηση συγχωνεύσεων και εξαγορών (M&A) δραστηριοτήτων τα επόμενα χρόνια.



**Εικόνα 9.2:** Καταμερισμός επενδύσεων σε είδη ιατρικών συσκευών

## 9.2 ΘΕΜΑΤΑ-ΚΛΕΙΔΙΑ ΤΗΣ ΑΓΟΡΑΣ

- Σύμφωνα με ανθρώπους βιομηχανιών ιατρικών συσκευών, η Κίνα, η Ινδία, η Βραζιλία, η Ρωσία και η Ανατολική Ευρώπη αναμένεται να προσφέρουν τις περισσότερες ευκαιρίες ανάπτυξης σε αυτό τον τομέα.

- «Αβεβαιότητα της αγοράς», «ανταπόκριση στην τιμολογιακή πίεση», και «νομοθετικές αλλαγές» είναι οι κορυφαίες ανησυχίες των επιχειρήσεων για την παγκόσμια βιομηχανία ιατρικών συσκευών σήμερα.

- Η αναμενόμενη μέση τιμή του συνολικού ετήσιου προϋπολογισμού επένδυσης στο μάρκετινγκ για εταιρείες-προμηθευτές στη βιομηχανία ιατρικών συσκευών το 2012 ήταν \$1,7 εκατομμύρια, αλλά αυτό μειώθηκε σε \$725.000 το 2013.

- «Online πλατφόρμες και ιστοσελίδες », αποτελούν τη βασική επένδυση για το 37% των ερωτηθέντων προμηθευτών, ενώ το 35 % των ερωτηθέντων προβλέπουν έντονη αύξηση των επενδύσεων σε « εταιρικές ιστοσελίδες και ιστοσελίδες προϊόντων».

- Σε γενικές γραμμές , «η έρευνα ανταγωνιστών και νοημοσύνης της αγοράς», «η νοημοσύνη των πελατών και ανάλυσή τους » , και « οι μέθοδοι διαχείρισης των επιδόσεων των επιχειρήσεων », αναγνωρίστηκαν ως τομείς στους οποίους θα επενδύσουν αρκετά οι υπεύθυνοι του μάρκετινγκ και πωλήσεων.

### **9.3 ΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΓΟΡΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ-ΜΑΚΡΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΜΙΑΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ**

Πέρα από τα ζητήματα M&A που αναφέρθηκαν παραπάνω τα επόμενα χρόνια αναμένονται σαρωτικές ρυθμιστικές αλλαγές, μια μετατόπιση της ζήτησης και μια οικονομική πρόκληση που θα αντιμετωπίσει ο κλάδος μετά τον ιατρικό φόρο 2,3%, που θα τέθηκε σε ισχύ το 2013.

<b>Company</b>	<b>2011 Revenue</b>	<b>2011 Market Capitalization</b>
Medtronic, Inc.	\$16,437	\$40,367
Stryker Corp.	\$8,087	\$19,023
Boston Scientific Corporation	\$7,776	\$7,911
St. Jude Medical Inc.	\$5,555	\$10,941
Zimmer Holdings, Inc.	\$4,419	\$9,572
Smith & Nephew plc	\$4,231	\$8,698
Synthes Inc.	\$3,858	\$20,011
CR Bard Inc.	\$2,862	\$7,334
Varian Medical Systems Inc.	\$2,597	\$7,557
Intuitive Surgical, Inc.	\$1,650	\$18,055
<b>Total</b>	<b>\$57,472</b>	<b>\$149,468</b>

**Εικόνα 9.3:** Έσοδα δέκα μεγάλων εταιρειών ιατρικών συσκευών

Όσον αφορά τις ρυθμιστές αλλαγές, ίσως ο πιο σημαντικός παράγοντας που εξετάζεται είναι η συνεχώς μεταβαλλόμενη φύση της διαδικασίας έγκρισης 510 (k). Μετά τις πολλές συσκευές υψηλού προφίλ και τις ανακλήσεις που αφορούν την υγεία από καταναλωτές, η FDA έγινε στόχος πολλών επικρίσεων σχετικά με τη διαδικασία έγκρισης ιατρικών συσκευών. Συγκεκριμένα, μετά από «συναντήσεις στο δημαρχείο» ομάδες βιομηχανιών εξέφρασαν την πεποίθησή τους ότι η διαδικασία 510(k) είχε γίνει «απρόβλεπτη, ασυνεπής και αδιαφανής» ενώ οι καταναλωτές και οι επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης υποστήριξαν ότι η διαδικασία αναθεώρησης δεν είναι αρκετά ισχυρή. Όπως ήταν αναμενόμενο από την κριτική αυτή, η FDA έγινε πιο αυστηρή, συχνά απαιτούν πρόσθετες πληροφορίες από τις εταιρείες, προκειμένου να αποδειχθεί η ουσιαστική ισοδυναμία («SE»). Στην πραγματικότητα, η FDA έχει αρχίσει να ζητά πληροφορίες οι οποίες στο παρελθόν δεν απαιτούνταν. Το ποσοστό του πρώτου γύρου αιτήσεων 510(k) από τις οποίες απαιτήθηκαν πρόσθετες πληροφορίες αυξήθηκε από 36% το 2002 σε 77% το 2010. Δυστυχώς, αυτή

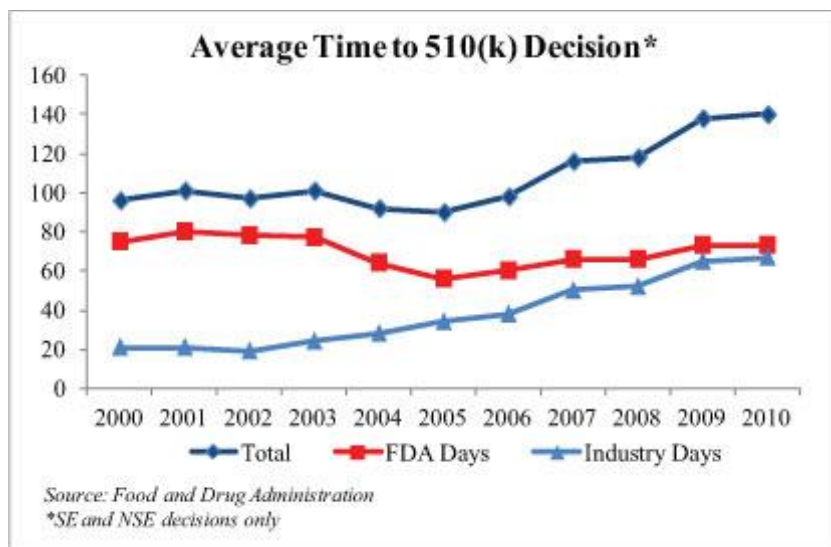


η αύξηση των αιτήσεων για πρόσθετες πληροφορίες έχει οδηγήσει σε μεγαλύτερους χρόνους έγκρισης, κάτι που επιβαρύνει τους φορείς του κλάδου.

Αναγνωρίζοντας την πρόσθετη επιβάρυνση των οργανώσεων του κλάδου, η FDA εξέδωσε 25 δράσεις που θα υλοποιηθούν μέσα στο 2011 με σκοπό τη βελτίωση του προγράμματος 510 (k). Η FDA υποστηρίζει ότι οι δράσεις αυτές θα οδηγήσουν σε ένα πιο έξυπνο «πρόγραμμα» ιατρικών συσκευών που θα υποστηρίζει την καινοτομία, θα διατηρεί τις θέσεις εργασίας, και θα επιφέρει σημαντικές, ασφαλείς και αποδοτικές τεχνολογίες στους ασθενείς γρήγορα. Αυτό σημαίνει ότι το κόστος που θα προκύψει, ώστε να εφαρμοστούν αυτές οι αλλαγές, θα περάσει κυρίως στους κατασκευαστές ιατρικών συσκευών.

Ένας ακόμη σημαντικός δυναμικός παράγοντας στην αγορά είναι ο φόρος 2,3% στις ιατρικές συσκευές (ισχύει από το 2013) που εμφανίστηκε από την «*Patient Protection and Affordable Care Act*». Αυτός ο φόρος θα εφαρμοστεί στα έσοδα, δηλαδή θα υπόκεινται σε αυτόν όλοι οι κατασκευαστές ιατρικών συσκευών, χωρίς να περιορίζεται στις εταιρείες που παράγουν κέρδος. Δυστυχώς, τα οικονομικά εμπόδια δεν σταματούν εδώ.

Οι Οργανισμοί Ομαδικών Προμηθειών ("τα GPO"= Group Purchasing Organizations), δημιουργήθηκαν για να βοηθήσουν τα νοσοκομεία να πετυχαίνουν εκπτώσεις ανάλογα με αγοραστική τους δύναμη και να διατηρήσουν μια ισχυρή παρουσία στο εσωτερικό της υγειονομικής περίθαλψης. Οι κατασκευαστές ιατρικών συσκευών πρέπει όχι μόνο να λαμβάνουν υπόψη το κόστος του νέου φόρου ιατρικών συσκευών, αλλά έχουν να αντιμετωπίσουν την αυξανόμενη πίεση στις τιμές από τα GPOs όταν διαπραγματεύονται συμβόλαια.



**Εικόνα 9.4:** Μέσος χρόνος έγκρισης διαδικασίας 510(k)

Φυσικά, υπάρχουν αρκετά θετικά επακόλουθα από τα ζητήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Πρώτον, η μεταρρύθμιση της υγειονομικής περίθαλψης θα αυξήσει σημαντικά τον αριθμό των ασφαλισμένων. Η αύξηση αυτή, εκτός από μία γενικά γήρανση του πληθυσμού, θα αποδώσει μεγαλύτερες επισκέψεις στους ιατρούς και τελικά, περισσότερες διαγνώσεις ασθενειών που απαιτούν μία ιατρική συσκευή για τη θεραπεία. Εντέλει, αυτό μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό της αγοραστικής δύναμης που διαθέτουν σήμερα τα GPOs, λόγω της αλλαγής της ζήτησης, και να συμβάλλει στην αντιστάθμιση του φόρου συσκευών.

Με βάση τα ανωτέρω, αναμένουμε πολλές αλλαγές στη βιομηχανία ιατρικών συσκευών:

- (i) Η καινοτομία μεταξύ των επιχειρήσεων που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο θα επηρεαστεί καθώς οι εταιρείες θα προσπαθούν να επιβιώσουν αντιμετωπίζοντας τις διάφορες ρυθμιστικές αρχές και το φόρο ιατρικών συσκευών
- (ii) Οι μεγάλες κατασκευαστές ιατρικών συσκευών μπορεί να αρχίσουν να αναθέτουν την κατασκευή (outsourcing) με σκοπό τον εξορθολογισμό της παραγωγής και την αύξηση της κερδοφορίας
- (iii) Μεγάλοι κατασκευαστές ιατρικών συσκευών θα συνεχίσει να προβαίνουν σε στρατηγικές εξαγωγών, προκειμένου να αποκτήσουν τις νέες τεχνολογίες και να εκμεταλλευτούν τις ευκαιρίες από ενδεχόμενες συνεργασίες.

Είναι σαφές ότι οι τρέχουσες συνθήκες έχουν δημιουργήσει ένα συνεχώς εξελισσόμενο περιβάλλον στο χώρο των ιατρικών συσκευών.

#### **9.4 ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ & MARKET PLAYERS**

Ενώ η βιομηχανία ιατρικών συσκευών έχει βιώσει σταθερή εξυγίανση, η συγκέντρωση της αγοράς παραμένει σημαντικά χαμηλή σε σχέση με τον αριθμό των μικρών επιχειρήσεων και σε νεοεμφανιζόμενων εταιρειών ιατρικών συσκευών. Τα στοιχεία απογραφής δείχνουν ότι πάνω από το 50% των αμερικανικών εταιρειών ιατρικών συσκευών απασχολούν λιγότερο από 20 άτομα. Παρά το γεγονός ότι το υπόλοιπο 50% των επιχειρήσεων είναι πολύ μικρές, οι 10 κορυφαίες βιομηχανίες έχουν διαφοροποιηθεί σε παγκόσμιο επίπεδο και αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό τμήμα των παγκόσμιων εσόδων από ιατρικές συσκευές. Εξετάζοντας αυτές τις εταιρείες, είναι δυνατό να προσδιοριστεί που βρίσκεται η βιομηχανία τους, που εδράζεται, και πώς αυτή η πολιτική και οι προοπτικές της θα επηρεάσουν αυτούς που ασχολούνται με την κατασκευή ιατρικών τεχνολογιών.

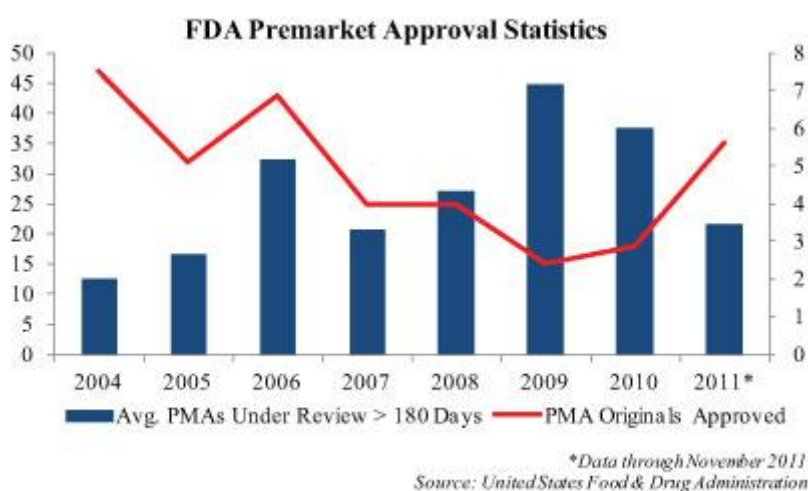
Οι δέκα μεγαλύτερες εταιρείες ιατρικών συσκευών είχαν περίπου 57,5 εκατομμύρια δολάρια σε έσοδα το '13, με μια αύξηση σχεδόν 6,0% από έτος σε έτος. Το μέσο κόστος των πωληθέντων προϊόντων (COGS= Cost of Goods Sold) για τις εταιρείες αυτές αντιπροσωπεύει το 29% των εσόδων τους. Το γεγονός αυτό αντανακλά την προσοχή που δίνουν οι φορείς του κλάδου στις αποφάσεις που σχετίζονται με αγορές και τον έλεγχο του κόστους. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι για τις οργανώσεις κατασκευαστών με συμβάσεις (CMO=contract manufacturers organizations), παρατηρείται σημαντική αύξηση της απόλυτης τιμής των COGS τα τελευταία 10 χρόνια, ενδεικτικό της αύξησης της δυναμικής της αγοράς. Αυτό είναι μια σημαντική μεταβλητή, δεδομένης της επικείμενης φορολόγησης των ιατρικών συσκευών και των πιέσεων στις τιμές που αντιμετωπίζει ο κλάδος. Σε απάντηση στην αυξημένη αυτή πίεση, πολλοί κατασκευαστές ιατρικών συσκευών έχουν στραφεί στο να συνάπτουν συνεργασίες με άλλους κατασκευαστές, ώστε να αποκτήσουν εξοικονόμηση κόστους και λειτουργική ευελιξία.

Ένα άλλο βασικό μετρούμενο μέγεθος για την ανάλυση είναι οι κατά μέσο όρο ημέρες διατήρησης αποθεμάτων. Συγκεκριμένα, εάν ένας κατασκευαστής επρόκειτο να τεθεί σε μια μακροπρόθεσμη σύμβαση, ο κίνδυνος της αποθήκευσης αποθεμάτων θα μειωθεί. Βασισμένοι σε αυτό μπορούμε να συμπεράνουμε ότι υψηλότερα από τα κανονικά επίπεδα αποθέματα μπορεί να οδηγήσουν σε ευνοϊκό ανεκτέλεστο υπόλοιπο εσόδων του κατασκευαστή. Τα υψηλά επίπεδα των αποθεμάτων δεν μπορούν όμως να είναι ευεργετικά για τους CMOs. Αλλά για τις νέες συμβάσεις, σταθερά επίπεδα στα ασυνήθιστα υψηλά αποθέματα μπορεί να υποδηλώνουν ότι οι κατασκευαστές έχουν εξαντλήσει τις ποσοστώσεις τους και δεν χρειάζονται τις υπηρεσίες των CMOs στο εγγύς μέλλον.

Η έρευνα και ανάπτυξη παρέμεινε σχετικά σταθερή μεταξύ 7,5 και 9,0% των εσόδων κατά τα τελευταία 10 χρόνια. Αυτό το επίπεδο της Ε&Α αντανάκλα την συνεχή προσπάθεια από τους κατασκευαστές ιατρικών συσκευών να στηρίξουν τη συνεχιζόμενη καινοτομία μέσα σε ένα δύσκολο περιβάλλον χρηματοδότησης και αβεβαιότητας στο πλαίσιο της διαδικασίας 510 (κ).

## 9.5 ΕΠΕΝΔΥΣΕΙΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ - VCs

Το 2011, οι επενδύσεις επιχειρηματικών κεφαλαίων σε ιατρικές συσκευές και εξοπλισμό αντιπροσώπευε το 10,7% των συνολικών χρημάτων που επενδύθηκαν, από το 10,2% σε σχέση με το 2010.



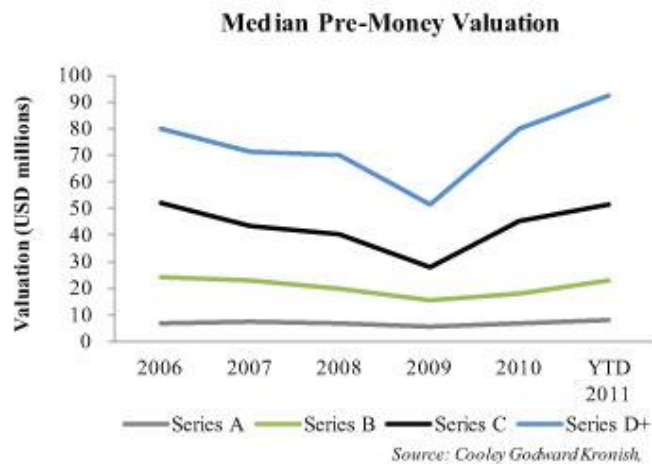
Εικόνα 9.5: VC επενδύσεις σε ιατρικές συσκευές

Όσον αφορά τον αριθμό των επενδύσεων που πραγματοποιήθηκαν, το 2011 παρουσιάστηκε μείωση της τάξης του 6,9% από το 2010, κυρίως λόγω της μείωσης κατά 21,3% σε χρηματοδοτήσεις μόνο στο 3ο τρίμηνο του 2011. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στον πρόσθετο πιστωτικό κίνδυνος εν μέσω της επιδείνωσης του χρέους των ΗΠΑ, καθώς και της Ευρωπαϊκής κρίσης χρέους.

Οι τομείς της ιατρικής στους οποίους επενδύονται τα περισσότερα κεφάλαια είναι:

- (i) in vitro διαγνωστική,
- (ii) οι καρδιαγγειακές συσκευές,
- (iii) ορθοπεδικές συσκευές

Όσον αφορά την συνολική αξία των συμφωνιών, οι προαναφερθέντες τομείς ακολούθησαν την ίδια κατανομή. Ειδικότερα, το γεγονός αυτό αντανάκλα τη συνεχή τάση για VC επενδύσεις σε εταιρείες που δεν απαιτούν σημαντικές αναθεωρήσεις FDA. Δηλαδή, εταιρείες που εμπορευματοποιούν προϊόντα συμβατά με την 510 (κ). Αυτό σίγουρα αποτελεί καλό οίονο για τους κατασκευαστές που δουλεύουν με συμβάσεις, καθώς οι κύριοι επενδυτές θα αναζητήσουν CMOs για τον περιορισμό του κόστους, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η παραγωγή και να αυξηθούν τα έσοδά τους.



**Εικόνα 9.6:** Αποτίμηση προ-επένδυσης για κάθε γύρο χρηματοδότησης

Από το 2009 έχει υπάρξει μια σημαντική αύξηση στις αποτιμήσεις προ-επένδυσης για όλους τους επενδυτικούς γύρους. Μετά την αναθεώρηση της αύξησης της αξίας για κάθε γύρο χρηματοδότησης, μπορεί κανείς να δει ότι οι σειρές C και D έχουν παρουσιάσει μεγαλύτερη αύξηση από το 2009. Αυτό είναι ενδεικτικό της στροφής των επενδύσεων τύπου VC από start-up εταιρείες σε ανεπτυγμένες. Παρά το γεγονός ότι η διαφορά μεταξύ γύρου A και γύρου B έχει μειωθεί ιστορικά, η αύξηση που παρατηρήθηκε τόσο το 2010 όσο και το 2011 είναι αναμενόμενη δεδομένου του επιπρόσθετου κινδύνου που ελλοχεύει για επενδύσεις σε start-ups.

## 9.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αγορά ιατρικών συσκευών συνεχίζει να είναι μια ιδιαίτερα δυναμική βιομηχανία που υποβάλλεται σε συνεχείς αλλαγές. Λαμβάνοντας υπόψη μακροοικονομικούς και ρυθμιστικούς παράγοντες, η βιομηχανία θα αναγκαστεί να προσαρμοστεί προκειμένου να παρέχει κλινικά κορυφαία προϊόντα στην αγορά. Θεωρείται ότι θα προσαρμοστεί με επιτυχία σε αυτές τις αλλαγές και θα επωφεληθεί των διαφόρων στρατηγικών πρωτοβουλιών, έτσι ώστε να συνεχίσει να αναπτύσσεται σε αυτούς τους αβέβαιους καιρούς.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- [1] Madsen JR, et al, Evaluation of the ShuntCheck Noninvasive Thermal Technique for Shunt Flow Detection in Hydrocephalic Patients, *Neurosurgery* 68:198-205, 2011
- [2] Marlin AE, Gaskill SJ, The Use of Transcutaneous Thermal Convection Analysis to Assess Shunt Function in the Pediatric Population, *Neurosurgery* 70:181-3, 2012
- [3] Logothetis, N.K. (2001). "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal."
- [4] Lowenberg, K. (October 7, 2008), Neuro-Cola: Neuroscience's ability to measure consumer preference, Stanford Center for Law & the Biosciences Blog, retrieved January 1, 2012
- [5] Miller, G. (2010), "fMRI lie detection fails a legal test", *Science* 328 (5984): 1336,
- [6] Rombouts, S. A. R. B.; Barkhof, F.; Sheltens, P. (2007), *Clinical applications of functional brain MRI*, UK: Oxford University Press
- [7] Ogawa, S.; Sung, Y. (2007), "Functional Magnetic Resonance Imaging", *Scholarpedia* 2 (10): 3105
- [8] Narayan, A. (July 20, 2009), The fMRI brain scan: A better lie detector?, *Time*, retrieved January 1, 2012
- [9] Lindquist, M. A. (2008), "The statistical analysis of fMRI data", *Statistical Science* 23 (4): 439–64,
- [10] Kim, S. G.; Lee, S. P.; Goodyear, B.; Silva, A. C. (2000), Moonen, C. T. W., and Bandettini, P. A., ed., *Medical Radiology: Diagnostic imaging, Functional MRI: Spatial resolution of BOLD and other fMRI techniques*, Berlin: Springer
- [11] Moglia, A., Mencias, A., Dario, P., and Cuschieri, A. Capsule endoscopy: progress update and challenges ahead. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 6, 353–362.
- [12] Gossum, A. V., Navas, M. M., Fernandez-Urien, I., Carretero, C., Gay, G., Delvaux, M., Lapalus, M. G., Ponchon, T., Neuhaus, H., Philipper, M., Costamagna, G., Riccioni, M. E., Spada, C., Petruzzello, L., Fraser, C., Postgate, A., Fitzpatrick, A., Hagenmuller, F., Keuchel, M., Schoofs, N., and Deviere, J. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361(3), 264–270.
- [13] J L Toennies<sup>1</sup>, G Tortora<sup>2</sup>, M Simi<sup>2</sup>, P Valdastrì<sup>2</sup>, and R J Webster III Department of Mechanical Engineering, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA , Scuola Superiore Sant’Anna, Pisa, Italy  
Bibb R, Winder J. A review of the issues surrounding three dimensional computed tomography for medical modeling using rapid prototyping techniques. *Radiography* 2010;16: 78—83.
- [14] Faber J, Medeiros Berto P, Quaresma M. Rapid prototyping as a tool for diagnosis and treatment planning for maxillary canine impaction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129:583—9
- [15] Sugar A, Bibb R, Morris C, Parkhouse J. The development of a collaborative medical modelling service: organizational and technical considerations. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:323—30.

- [16]E. Debarrea, P. Hivarta\*, D. Baranskib, P. Dupreza, Speedy skeletal prototype production to help diagnosis in orthopaedic and trauma surgery. Methodology and examples of clinical applications, Artois Biomaterials Research Unit (Artois University)2012
- [17]Nanotechnology in diagnostics and therapeutics for gastrointestinal disorders  
Hamed Larouia , Poonam Rakhyaa, Bo Xiaoa, Emilie Viennoisa,b, Didier Merlina,baDepartment of Biology, Center for Diagnostics and Therapeutics, Georgia State University, Atlanta, GA, USA , 2013
- [18]Jabir NR, Tabrez S, Ashraf GM, et al. Nanotechnology-based approaches in anti-cancer research. International Journal of Nanomedicine 2012
- [19]Fortina P, Kricka LJ, Graves DJ, et al. Applications of nanoparticles todiagnostics and therapeutics in colorectal cancer. Trends in Biotechnology 2007
- [20]Gao XH, Cui YY, Levenson RM, et al. In vivo cancer targeting and imag-ing with semiconductor quantum dots. Nature Biotechnology 2004
- [21]Mahmood U, Weissleder R. Near-infrared optical imaging of proteases in can-cer. Molecular Cancer Therapeutics 2003
- [22]Trends & Themes in the Medical Device Market, Article in the 2012 edition of the Medical Manufacturing Yearbook, by Bryan Hughes (Director and Head, Medical Technology), by Eric Valyko (Analyst), P&M Corporate Finance LLC, Southfield, MI

## **ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ**

- [1] <http://en.wikipedia.org/wiki/ShuntCheck>
- [2] [http://en.wikipedia.org/wiki/Medical\\_devices](http://en.wikipedia.org/wiki/Medical_devices)
- [3] [http://en.wikipedia.org/wiki/Medical\\_diagnosis](http://en.wikipedia.org/wiki/Medical_diagnosis)
- [4] <https://www.sme.org/MEMagazine/Article.aspx?id=70973&taxid=1417>